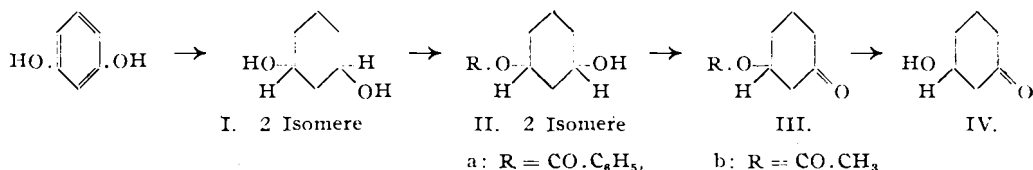


43. Karl Dimroth und Klaus Resin*): Über Tetrahydro-resorcin (3-Oxy-cyclohexanon).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 19. Februar 1942.)

Das Tetrahydro-resorcin oder 3-Oxy-cyclohexanon ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Wir haben diesen Stoff für die in der folgenden Abhandlung¹⁾ mitgeteilten Versuche zur Darstellung von Modellsubstanzen der antirachitischen Vitamine benötigt und deshalb seine Synthese ausgearbeitet. Dabei sind wir ähnlich vorgegangen wie bei der früher beschriebenen Bereitung von 4-Oxy-cyclohexanon²⁾: Wir haben zuerst das aromatische Diphenol vollständig zum Gemisch der *cis-trans*-isomeren hydroaromatischen Diole (I) hydriert, dann eine der beiden Alkoholgruppen durch eine Estergruppe (II) verschlossen und die andere mit Chromsäure zur Ketogruppe (III) oxydiert.



Im Vergleich zum Hydrochinon verläuft die Hydrierung von Resorcin mit Wasserstoff und Nickel unter Druck³⁾ mit schlechteren Ausbeuten (65—75%), da die 1,3-Diole unter den Reaktionsbedingungen, besonders bei Temperaturen über 160°, viel leichter Wasser abspalten als die 1,4-Diole; man erhält also immer ziemlich viel Cyclohexanol. Die stereoisomeren Hexahydro-resorcine, *cis*- und *trans*-Resorcin, lassen sich viel leichter halbseitig verestern als die Cyclohexandiole-(1,4): Palfray und vor allem Rothstein⁴⁾, die diese Reaktion eingehend studiert haben, konnten durch Behandeln von techn. Resorcin mit $\frac{1}{2}$ Mol. Benzoylchlorid in Chloroform sehr glatt ein öliges Monobenzoatgemisch (IIa) durch Destillation im Ölvakuum abtrennen; sie erhielten hieraus ein einheitliches, krystallisiertes Phenylurethan, das einer der beiden im Gemisch vorhandenen Stereoformen zukommt. Durch eine derartige Veresterung soll man nach Ansicht der Autoren beim Chinit keine Monoester erhalten können; es soll sich auch mit wenig Säurechlorid immer nur der Diester neben unverändertem Ausgangsmaterial bilden. Wir haben dagegen gefunden, daß, allerdings in viel schlechterer Ausbeute, auch beim Chinit durch Veresterung Halbester zu gewinnen sind²⁾.

*) Mein Mitarbeiter und lieber Freund, Dr. Klaus Resin, ist als Feldwebel am 12. Februar 1942 vor Moskau im Kampf für den Bestand des Reiches gefallen. Mit ihm haben wir einen frischen, höchst begabten Kameraden verloren, der mit der gleichen Begeisterung an seinem Berufe hing, mit der er seine Pflicht als Soldat für Deutschland erfüllte. Alle, die ihn kannten, trauern um den Verlust des edlen Menschen. Dimroth.

¹⁾ K. Dimroth u. E. Stockstrom, B. **75**, 326 [1942].

²⁾ K. Dimroth, B. **72**, 2043 [1939]; K. Dimroth, E. Schmeil u. W. Daake, B. **75**, 317 [1942].

³⁾ Senderens u. Aboulenc, Compt. rend. Acad. Sciences **173**, 1365 [1921]; C. Connor u. H. Adkins, Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 4678 [1932].

⁴⁾ Palfray u. Rothstein, Compt. rend. Acad. Sciences **190**, 942 [1930] und früher Rothstein, Ann. Chim. [10] **14**, 461 [1930].

Die Darstellung der Monobenzoate des Resorcits bereitet also keinerlei Schwierigkeiten; es hat sich gezeigt, daß man leicht beide Raumisomeren fassen kann, wenn man die zweite, noch freie Hydroxylgruppe mit 3.5-Dinitrobenzoesäure verestert; man bekommt dann zwei kristallisierte Resorcitbenzoat-dinitrobenzoate, die sich bequem durch Umlösen voneinander trennen lassen. Das höherschmelzende (Schmp. 169°), das bei der Verseifung *cis*-Resorcit gibt, gehört der *cis*-Reihe, das tieferschmelzende (Schmp. 123—124°) der *trans*-Reihe zu.

Bei der Oxydation liefert das Monobenzoatgemisch in guter Ausbeute das gesuchte Tetrahydro-resorcin-Derivat (III a). Beim Erwärmen spaltet das Keton aber sehr leicht schon bei 60°, schneller bei 100°, Benzoessäure ab und geht in Cyclohexen-(2)-on über. Diese Reaktion findet auch statt, wenn man die Oxydation des Halbesters nicht vorsichtig genug, unter Kühlung, durchführt, oder wenn man das 3-Oxy-cyclohexanon-benzoat mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin oder anderen Agenzien bei etwas erhöhter Temperatur umzusetzen sucht. Nur bei recht vorsichtigem Arbeiten gelingt es, das Dinitrophenylhydrazon des benzylierten Ketons darzustellen. Das reine 3-Oxy-cyclohexanon-benzoat ist ein schön kristallisierter Stoff mit dem Schmp. 61—62°; wegen seiner Empfindlichkeit kann es nur über die feste Bisulfit-Additionsverbindung und nicht durch Destillation aus dem Oxydationsgemisch herausgeholt werden.

Die Eigenschaften des Ketons machten die Ausführung unserer geplanten, in der folgenden Mitteilung beschriebenen Umsetzungen unmöglich, da diese erst bei einer Temperatur in Gang kommen, bei der das 3-Oxy-cyclohexanon-benzoat bereits vollständig unter Benzoessäureabspaltung zersetzt wird. Wir haben deshalb versucht, einen 3-Oxy-cyclohexanon-ester darzustellen, der an Stelle des großen Benzoessäurerestes den kleinen Essigsäurerest enthält, da wir vermuteten, daß eine solche Verbindung beständiger sein sollte.

Nach Rothstein⁴⁾ soll Resorcit bei der Behandlung mit 1 Mol. Acetylchlorid in Chloroform unter denselben Bedingungen wie bei der Benzoylierung nicht in einen Halbester überzuführen sein. Es lag aber nahe, anzunehmen, daß auch hier — ähnlich wie bei den 1.4-Diolen²⁾ — die Isolierung der Monoacetate nur aus methodischen Gründen nicht gelungen war, da die Trennung der leicht wasserlöslichen Substanzen vom unveresterten Ausgangsmaterial oft erhebliche Schwierigkeiten bereiten kann. Tatsächlich kann man auch beim Resorcit die Monoacetate durch partielle Veresterung mit Acetylchlorid in Chloroform erhalten, wenn man das Verseifungsgemisch nach den beim Chinit gewonnenen Erfahrungen durch Verteilen zwischen geeigneten Lösungsmitteln vorreinigt und dann erst destilliert. Das Verfahren geht sogar ganz wesentlich besser als dort; die wäßrige Lösung braucht ~~nur~~ durch Ausschütteln mit Petroläther von den Resorcit-diacetaten befreit zu werden, da sich die Monoacetate ganz glatt durch Destillation von den Resorciten trennen lassen. Die Gesamtausbeute beträgt etwa 60%; da unveränderter Resorcit und Diester wiedergewonnen werden, verläuft die Darstellung fast verlustfrei.

Die Oxydation der Resorcit-monoacetate geht wegen der ungünstigeren Löslichkeitsverhältnisse und wegen der leichteren Verseifbarkeit schlechter als bei den Monobenzoaten. Auch hier hat sich das bei der Darstellung des 4-Oxy-cyclohexanon-acetates ausgearbeitete Verfahren — Oxydation in Benzol mit Chromsäure und etwas 50-proz. Essigsäure bei 50° — am besten

bewährt. Man erhält in etwa 45-proz. Ausbeute das 3-Oxy-cyclohexanon-acetat als wasserklare Flüssigkeit vom Sdp._{11.5} 116—118°. Die vollständige Trennung von nicht oxydiertem Monoacetat durch Destillation allein bereitet bei größeren Ansätzen allerdings einige Schwierigkeiten.

Das 3-Oxy-cyclohexanon-acetat ist im Gegensatz zum 3-Oxy-cyclohexanon-benzoat ein ganz beständiger Stoff. Er läßt sich ohne Abspaltung der Säure im Vak. destillieren und auf 150° erhitzen. Mit dieser Verbindung ist es uns dann auch gelungen, die in der folgenden Abhandlung¹⁾ beschriebenen Umsetzungen auszuführen. Das Benzoat ist hierzu gänzlich ungeeignet.

Beschreibung der Versuche.

Katalytische Hydrierung von Resorcin: 500 g reinstes Resorcin in 400 ccm Alkohol werden mit 50—60 g Nickelkatalysator bei 120—150 atü im Rührautoklaven hydriert; Temp. höchstens 150—160°. Der Resorcit siedet bei 135—138°/12 mm. Aus den höheren Fraktionen kann man noch viel Resorcit gewinnen, wenn man sie in Wasser löst und einige Male mit Äther ausschüttelt; das Resorcin geht dabei in den Äther, während der Resorcit im Wasser zurückbleibt. Der Rückstand wird durch Destillation gereinigt.

Resorcit-monobenzoate: Die Darstellung erfolgt nach Rothstein⁴⁾, indem 150 g Resorcit in 200 g Chloroform auf dem Wasserbad mit 181 g Benzoylchlorid in 200 g Chloroform bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung erhitzt werden. Der gewaschene Rückstand ergibt bei der Destillation 145 g (51% d. Th.) Monobenzoate vom Sdp._{0.08} 135—138°.

Gemischte Ester des Resorcits: Die Monobenzoate werden mit 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in Pyridin verestert. Die Lösung wird im Vak. eingedampft, mit Essigester-Äther aufgenommen, mit verd. Salzsäure und Natriumcarbonat gewaschen und dann langsam eingeengt. Man erhält zuerst eine Krystall-Fraktion, die bei 165—167°, nach dem Umkrystallisieren aus Aceton bei 169° schmilzt; es ist das *cis*-Cyclohexandiol-(1.3)-benzoat-[3.5-dinitro-benzoat].

5.158 mg Sbst.: 10.975 mg CO₂, 2.070 mg H₂O. - - 3.084 mg Sbst.: 0.180 ccm N (24.5°, 758 mm).

C₂₀H₁₈O₈N₂ (414.37). Ber. C 57.97, H 4.38, N 6.76. Gef. C 58.07, H 4.49, N 6.68.

Zur Verseifung werden 1.5 g des Esters mit 0.8 g Kaliumhydroxyd in 16 ccm Methanol 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten filtriert man die Kaliumsalze der Säuren ab, neutralisiert mit Schwefelsäure, filtriert nochmals und dampft dann das Filtrat im Vak. zur Trockne. Durch Extraktion mit Aceton erhält man 0.34 g (ber. 0.42 g) Resorcit vom Schmp. 82.5°. Er gibt beim Verreiben mit *trans*-Resorcit eine starke Schmelzpunktniedrigung, so daß das Gemisch zu einer halbfesten Masse verschmiert.

Aus den Mutterlaugen des hochschmelzenden Esters erhält man durch weiteres Einengen ein Öl, das man am besten durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd reinigt. Durch Eluieren mit Essigester und Umkrystallisieren aus Methanol, Methanol-Essigester oder Äthanol erhält man das reine *trans*-Cyclohexandiol-(1.3)-benzoat-[3.5-dinitro-benzoat] vom Schmp. 123—124°.

5.028 mg Sbst.: 10.715 mg CO₂, 2.060 mg H₂O. - - 3.157 mg Sbst.: 0.196 ccm N (25.5°, 744 mm).

C₂₀H₁₈O₈N₂ (414.37). Ber. C 57.97, H 4.38, N 6.76. Gef. C 58.15, H 4.59, N 6.95.

3-Oxy-cyclohexanon-benzoat: Je 20 g der Monobenzoate werden in 180 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 6.8 g Chromsäure in 100 ccm Eisessig unter Kühlen versetzt. Man läßt 36 Stdn. im Eisschrank stehen, verdünnt darauf mit viel Wasser (1500 ccm), nimmt mit Äther auf, wäscht die Ätherschicht mit Natriumbicarbonat und dampft im Vak. ein. Rohausb. etwa 92%. Gut $\frac{1}{3}$ krystallisiert direkt, der Rest wird über die Bisulfitverbindung gereinigt. Das Keton, das in Äther, Methanol, Äthanol oder Aceton leicht löslich ist, wird aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert und schmilzt dann bei 61–62°.

5.188 mg Sbst.: 3.000 mg CO₂, 2.860 mg H₂O.

C₁₃H₁₄O₃ (218.24). Ber. C 71.54, H 6.47. Gef. C 71.66, H 6.50.

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, durch Zusammengeben einer Lösung von 1 g Keton mit 0.9 g des Hydrazins in reinem Alkohol und einigen Tropfen Eisessig bereitet, fällt nach Zusatz von etwas Wasser sofort analysenrein aus. Schmp. 146–148°.

4.979 mg Sbst.: 10.410 mg CO₂, 2.040 mg H₂O. — 3.020 mg Sbst.: 0.378 ccm N (23.5°, 745 mm).

C₁₉H₁₈O₆N₄ (398.37). Ber. C 57.28, H 4.56, N 14.07. Gef. C 57.06, H 4.59, N 14.13.

Aus den Mutterlaugen wurden tiefer schmelzende Fraktionen erhalten, die durch Umkrystallisieren nicht gereinigt werden konnten; der Schmelzpunkt sank weiter ab.

Beim Versuch, aus dem rohen Oxydationsprodukt des Resorcit-mono-benzoats ein Dinitrophenyl-hydrazon darzustellen, wurde nur das Derivat des Cyclohexen-(2)-ons erhalten. Es schmilzt bei 167.5–169° und gibt mit einem auf andere Weise dargestellten Präparat keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

4.792 mg Sbst.: 9.145 mg CO₂, 8.295 mg H₂O. — 2.671 mg Sbst.: 0.469 ccm N (21.5°, 770 mm).

C₁₂H₁₂O₄N₄ (276.25). Ber. C 52.17, H 4.38, N 20.28. Gef. C 52.08, H 4.55, N 20.62.

Resorcit-monoacetate: 45 g techn. Resorcit, in 75 g trockenem Chloroform gelöst, werden mit einer Lösung von 30.5 g Acetylchlorid in 75 g trockenem Chloroform versetzt und bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verteilt man den Rückstand zwischen Petroläther (Sdp. 65–95°) und Wasser, dampft die wäßr. Lösung ein und fraktioniert den aus Resorcit und Resorcit-monoacetat bestehenden Rückstand im Wasserstrahlvakuum. Man erhält 38.3 g (62% d. Th.) Monoacetat vom Sdp._{14.5} 132–135°, bei nochmaliger Destillation vom Sdp.₁₃ 131–132.5°.

5.536, 2.493 mg Sbst.: 12.385, 5.430 mg CO₂, 4.780, 2.030 mg H₂O.

C₈H₁₄O₃ (158.19). Ber. C 60.74, H 8.92. Gef. C 61.05, 59.44, H 9.66, 9.11.

Aus der Petroläther-Lösung gewinnt man das Diacetat durch fraktionierte Destillation zurück.

3-Oxy-cyclohexanon-acetat: 15 g der eben beschriebenen Monoacetate werden in 100 ccm Benzol gelöst, auf 50° erwärmt und unter kräftigem Rühren innerhalb 1 Stde. mit einer Lösung von 7.5 g Chromsäure in 12 ccm Eisessig und 12 ccm Wasser langsam versetzt. Die Mischung wird noch 4 Stdn. bei 50° weitergerührt. Nach dem Erkalten trennt man die Benzolschicht ab und wäscht sie mit konz. Bicarbonatlösung. Sie wird getrocknet und im Vak. eingedampft, dann fraktioniert destilliert. Das 3-Acetoxy-cyclohexanon siedet bei 116–118°/11.5 mm. Ausb. 6.4 g (45% d. Th.).

5.174 mg Sbst.: 11.625 mg CO₂, 3.820 mg H₂O.

C₈H₁₂O₃ (156.18). Ber. C 61.52, H 7.75. Gef. C 61.31, H 8.26.

Die höheren Fraktionen enthalten stets noch wechselnde Mengen an nicht oxydiertem Alkohol. Die Trennung durch fraktionierte Destillation allein macht Schwierigkeiten. In Wasser sind beide Verbindungen leicht löslich.

Das Tetrahydro-resorcin kann aus dem 3-Oxy-cyclohexanon-acetat durch Verseifen mit 3-proz. Natronlauge (10 Min. bei Zimmertemp.) gewonnen werden; man neutralisiert, dampft im Vak. ein und zieht den Rückstand mit trockenem Aceton aus. Das Tetrahydro-resorcin siedet bei 95°/1 mm; es ist ein wasserklares, viscoses Öl.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

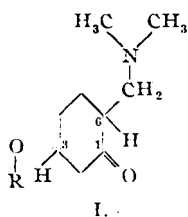
44. Karl Dimroth und Erich Stockstrom: Synthetische Versuche zur Darstellung der antirachitischen Vitamine (VII. Mitteil.). Vorversuche zur Einführung der Hydroxylgruppe in den Ring A.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 19. Februar 1942.)

Vor kurzem haben wir mitgeteilt¹⁾, daß es uns gelungen ist, Modellsubstanzen aufzubauen, die das gleiche ungesättigte System mit drei konjugierten, semicyclischen Doppelbindungen wie die antirachitischen Vitamine besitzen. Den Modellsubstanzen fehlte bisher noch die Hydroxylgruppe an der 3-Stellung im Ring A (nach der bei den Steroiden üblichen Bezeichnung).

Wenn man solche Verbindungen darstellen will, dann benötigt man bei Beibehaltung des erfolgreich angewandten synthetischen Verfahrens als Teilkomponente das 3-Oxy-6-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanon (Ia). Es ist dann in gleicher Weise wie früher das hydroxylfreie 2-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexanon mit den Grignard-Verbindungen primärer Bromide mit semicyclischer, α . β -ständiger Doppelbindung umzusetzen.



a: R = H

b: R = CO·CH₃

Wir beschreiben jetzt die Synthese des Oxy-amino-ketons Ib, wobei zur störungsfreien Durchführung der späteren Grignard-Reaktion die freie Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 3 sogleich durch eine Acetylgruppe verschlossen worden ist. Zur Darstellung des Ketons geht man von dem in der vorangehenden Arbeit²⁾ beschriebenen 3-Oxy-cyclohexanon-acetat aus. C. Mannich³⁾ hat ein sehr elegantes Verfahren aufgefunden,

¹⁾ K. Dimroth, E. Dietzel u. E. Stockstrom, A. **549**, 256 [1941]; K. Dimroth u. E. Stockstrom, B. **75**, 180 [1942].

²⁾ K. Dimroth u. K. Resin, B. **75**, 322 [1942].

³⁾ C. Mannich u. Mitarbb., Arch. Pharmaz. **255**, 261 [1917]; B. **53**, 1874 [1920]; **55**, 3510 [1922]; Arch. Pharmaz. **265**, 589, 598 [1927]; B. **75**, 49 [1942].