

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.

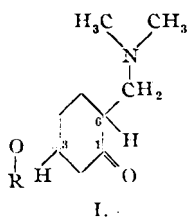
44. Karl Dimroth und Erich Stockstrom: Synthetische Versuche zur Darstellung der antirachitischen Vitamine (VII. Mitteil.). Vorversuche zur Einführung der Hydroxylgruppe in den Ring A.

[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,

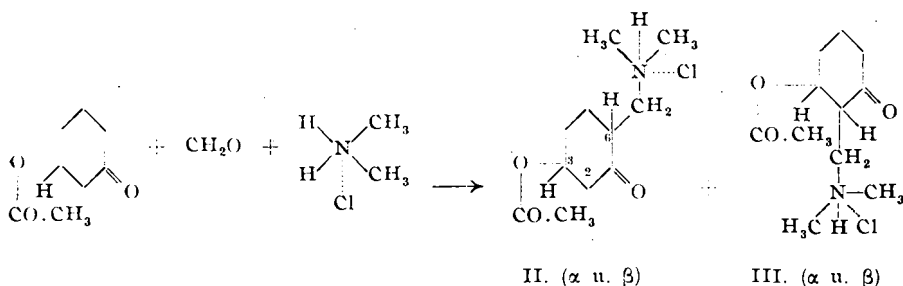
¹⁾ K. Dimroth, E. Dietzel u. E. Stockstrom, A. **549**, 256 [1941]; K. Dimroth u. E. Stockstrom, B. **75**, 180 [1942].

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].

das gestattet, in aliphatische oder alicyclische Ketone durch Kondensation mit Formaldehyd und sekundären Aminohydrochloriden in *ortho*-Stellung zur Carbonylgruppe eine $-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R} \end{smallmatrix}$ -Gruppe einzuführen. Dabei wird das Keton meist in einem großen Überschuß zugleich als Lösungsmittel verwandt; auf diese Weise lassen sich unerwünschte Nebenreaktionen am besten zurückdrängen. Da das 3-Oxy-cyclohexanon-acetat nicht allzu leicht zugänglich ist, muß man hier auf den Ketonüberschuß verzichten, zumal nur ein kleiner Teil des Ausgangsketons wieder unverändert aus dem Reaktionsgemisch zu gewinnen ist. Man kann aber auch dann die Mannich-Kondensation mit Erfolg anwenden, wenn man von vornherein ein geeignetes Lösungsmittel zusetzt. Nach einigen Vorversuchen haben wir gefunden, daß sich hierfür z. B. Benzylalkohol besonders gut eignet. Die Kondensation verläuft hierin viel besser als in Dekalin oder tertiärem Amylalkohol; das Lösungsmittel scheint also für den glatten Ablauf eine gewisse, nicht unerhebliche Rolle zu spielen.

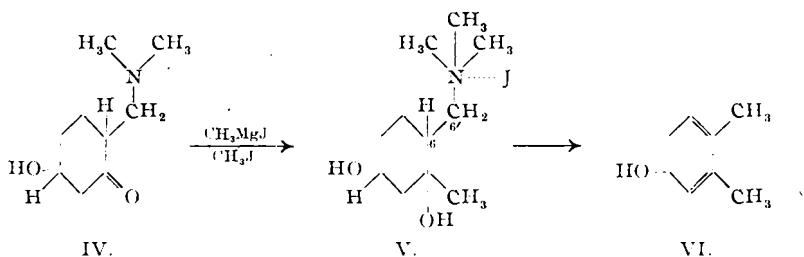
Bei der Kondensation von 3-Oxy-cyclohexanon-acetat mit Formaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid entstehen nebeneinander vier verschiedene Stoffe der gleichen Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl}$, die sich durch fraktionierte Krystallisation voneinander trennen lassen. Wie wir gleich zeigen werden, entsprechen sie den vier möglichen, theoretisch zu erwartenden Isomeren: Jeweils zwei sind Stereoisomere des 3-Acetoxy-6-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanons (II) bzw. des 2-[Dimethylamino-methyl]-3-acetoxy-cyclohexanons (III). Die Stereoisomeren unterscheiden sich durch die Stellung der beiden Wasserstoffatome an den tertiären Kohlenstoffatomen 3 und 6 bzw. 2 und 3. Da wir die Zuordnung der einzelnen Stereoisomeren zu einer sterischen Reihe nicht näher untersucht haben, wollen wir jedesmal das tieferschmelzende Stereoisomere als die β - und das höherschmelzende als die α -Verbindung bezeichnen.



Durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid-Salzsäure lassen sich die β - in die α -Formen überführen; dabei wird das neben der Carbonylgruppe liegende Wasserstoffatom umgelagert. Die α -Verbindungen sind also im Gleichgewicht vorherrschend; es sind daher wohl die Stoffe, bei denen die beiden Wasserstoffatome an den 3-fach substituierten Kohlenstoffatomen (3 und 6 bzw. 2) in einer *trans*-Stellung zueinander stehen.

Der Konstitutionsbeweis für die vier Verbindungen läßt sich leicht erbringen, wenn man sie in aromatische Stoffe verwandelt. Wir wollen an

einem Beispiel, etwa dem α -3-Acetoxy-6-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanon, zeigen, wie wir dies erreicht haben:



Zunächst wird das Hydrochlorid II mit Alkali zum freien Oxy-amino-keton IV verseift. Dieses setzt man mit Methylmagnesiumjodid und einem Überschuß von Methyljodid um. Dabei erhält man unter Anlagerung des Grignard-Reagens an die Ketogruppe und des Halogenalkyls an das tertiäre Stickstoffatom das quartäre Ammoniumsalz V mit einer sekundären und einer tertiären Hydroxylgruppe. Durch Erhitzen mit Platinmohr auf 100—110° erleidet es Hofmannschen Abbau; gleichzeitig spaltet sich ein Molekül Wasserstoff und unter Verlust der tertiären Hydroxylgruppe ein Molekül Wasser ab. Durch Verlagerung der zwischendurch gebildeten semi-cyclischen Doppelbindung 6—6' in den Ring tritt Aromatisierung ein, so daß *asymm. o*-Xylenol (VI) entsteht.

Durch einen gleichartigen Abbau des β -3-Acetoxy-6-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanons erhält man dasselbe Xylenol, während die beiden anderen Isomeren *vic. o*-Xylenol liefern. Sie müssen sich also vom α - bzw. β -3-Acetoxy-2-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanon ableiten.

Der beschriebene Abbau kann schon mit wenig Substanz sehr glatt durchgeführt werden. Die Xylenole lassen sich leicht isolieren und besonders durch ihre 3.5-Dinitro-benzoate einwandfrei charakterisieren. Für unsere synthetischen Arbeiten hat die Reaktionsfolge ein gewisses Interesse, da sie in den ersten Stufen ähnlich wie bei den geplanten Modellversuchen verläuft. Besonders wichtig ist, daß es gelingt, die tertiäre Hydroxylgruppe durch Wasserabspaltung zu entfernen, ohne daß die sekundäre Hydroxylgruppe angegriffen wird. Die freien Oxybasen verbrauchen allerdings bei der Grignard-Reaktion 2 Mol. der metallorganischen Verbindung. Um dies bei der Verwendung wertvollerer Grignard-Verbindungen zu vermeiden, setzt man die acetylierten Ketobasen um. Sie lassen sich darstellen, wenn man die chlorwasserstoffsäuren Salze (II oder III) vorsichtig unter Äther langsam mit der berechneten Menge Alkali versetzt und die freigewordene Base sofort in den Äther bringt. Die freien Basen sind nicht sehr beständig; bei der Destillation werden sie zersetzt. Mit 1 Mol. Salzsäure geben sie die Ausgangssalze zurück.

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

Beschreibung der Versuche.

Kondensationsversuche in Lösungsmitteln: a) Mit Cyclohexanon: 9.8 g Cyclohexanon (0.1 Mol), 8.1 g Dimethylamin-hydro-

chlorid (0.1 Mol) und 9 g 33.3-proz. Formaldehyd (0.1 Mol) werden in 40 g *tert.* Amylalkohol bis zum Eintritt einer lebhaften Reaktion erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser und dampft die wäßr. Schicht ein; dabei werden erhalten 6.1 g 2-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexanon⁴⁾, Schmp. 148—150°, identifiziert als Pikrat, und 6 g eines in Nadeln krystallisierenden Stoffes vom Schmp. 98⁰⁵⁾, der sich aus Aceton umkrystallisieren läßt. Nach der Analyse ist er durch Zusammentritt eines Mol. Cyclohexanon mit einem Mol. Dimethylamin-hydrochlorid und zwei Mol. Formaldehyd entstanden.

5.155 mg Sbst.: 9.415 mg CO₂, 4.270 mg H₂O. — 3.390 mg Sbst.: 0.177 ccm N (24.5°, 762 mm).

C₁₀H₂₂O₃NCl (239.75). Ber. C 50.10, H 9.23, N 5.84. Gef. C 49.84, H 9.27, N 6.01.

Wie sich aus der Analyse des Pikrates (Schmp. 147—148°) ergibt, enthält der Grundkörper 1 Mol. Krystallwasser.

4.746 mg Sbst.: 8.095 mg CO₂, 2.150 mg H₂O. — 2.947 mg Sbst.: 0.371 ccm N (23.5°, 758 mm).

C₁₆H₂₂O₃N₄ (414.37). Ber. C 46.37, H 5.35, N 13.52.
Gef. C 46.55, H 5.07, N 14.45.

Bei Ausführung der gleichen Kondensation in 40 g Dekalin anstatt *tert.* Amylalkohol war die Ausbeute an dem normalen Mannichschen Salz viel schlechter (1.2 g), während wesentlich mehr des bei 98° schmelzenden Stoffes entstand.

Mit Benzylalkohol als Lösungsmittel wurden 8.0 g, in anderen Fällen 6—7 g des Mannichschen Salzes erhalten.

b) Mit 3-Oxy-cyclohexanon-acetat: Wenn man die Kondensation hier ohne Lösungsmittel durchzuführen sucht, dann werden in der Hauptsache nur Spaltstücke oder unverändertes Ausgangsmaterial aufgefunden. Zur Kondensation in Benzylalkohol (60 g) werden 15.6 g (0.1 Mol) 3-Oxy-cyclohexanon-acetat, 9 g 33.3-proz. Formaldehyd und 8.9 g Dimethylamin-hydrochlorid (0.1 Mol) zusammengegeben. Man erwärmt, bis die Reaktion gerade in Gang kommt — aber höchstens bis 120° —, oder man erwärmt längere Zeit auf 70—80°. Nach dem Abkühlen wird die homogene Lösung mit Wasser versetzt und die wäßr. Schicht abgetrennt und eingedampft. Es bleibt ein helles Harz zurück, das entweder direkt oder nach dem Anspritzen mit Aceton krystallisiert. Wenn man zu stark erhitzt, dann erhält man in der Hauptsache Cyclohexen-(2)-on; man kann es als 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 167° nachweisen.

5.101 mg Sbst.: 9.810 mg CO₂, 2.000 mg H₂O. — 2.864 mg Sbst.: 0.519 ccm N (25°, 761 mm).

C₁₂H₁₂O₄N₄ (276.25). Ber. C 52.17, H 4.38, N 20.28. Gef. C 52.48, H 4.39, N 20.77.

Die Kondensation geht nicht immer ganz glatt; es kommt vor, daß auch bei längerem Erhitzen auf 70—80° keine Kondensation in der gewünschten Weise eingetreten ist und noch Ausgangsmaterial isoliert werden kann. Wir haben bis jetzt den Grund hierfür noch nicht herausfinden können.

Zur Trennung der Isomeren wird der harzige Rückstand mit kaltem Aceton ausgezogen. Dabei gehen nur zwei Stoffe in Lösung, von denen der

⁴⁾ C. Mannich, B. 55, 3510 [1922].

⁵⁾ Sämtliche Schmp. im Kupferblock; sie liegen hier einige Grade tiefer als im Paraffinbad.

eine in Blättchen vom Schmp. 154°, der andere in Rhomboedern vom Schmp. 92° krystallisiert. Wie die spätere Konstitutionsermittlung ergab, liegen α - bzw. β -3-Acetoxy-2-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanon vor (III).

α -Verbindung: Schmp. 154°, Ausb. 1.1—1.8 g.

5.318 mg Sbst.: 10.280 mg CO₂, 3.827 mg H₂O. — 3.154 mg Sbst.: 0.153 ccm N (24°, 751 mm).

C₁₁H₂₀O₃NCl (249.74). Ber. C 52.78, H 8.07, N 5.61. Gef. C 52.75, H 8.05, N 5.51.

β -Verbindung: Schmp. 92°, Ausb. 0.5 g.

5.008 mg Sbst.: 9.671 mg CO₂, 3.598 mg H₂O. — 3.228 mg Sbst.: 0.154 ccm N (24°, 761 mm).

C₁₁H₂₀O₃NCl (249.74). Ber. C 52.78, H 8.07, N 5.61. Gef. C 52.70, H 8.04, N 5.49.

Die in kaltem Aceton schwerer löslichen Verbindungen werden aus heißem Aceton oder aus Aceton-Alkohol umkrystallisiert. Auch hier finden sich zwei Isomere, das eine schmilzt bei 191° (Blättchen), das andere bei 165° (Rhomboider). Nach der Konstitutionsermittlung liegen α - bzw. β -3-Acetoxy-6-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanon vor (II), da aus beiden *asymm.* *o*-Xylenol entsteht.

α -Verbindung: Schmp. 191°, Ausb. 0.7 g.

5.123 mg Sbst.: 9.923 mg CO₂, 3.685 mg H₂O. — 3.250 mg Sbst.: 0.154 ccm N (22°, 759 mm). — 14.230 mg Sbst.: 7.938 mg AgCl.

C₁₁H₂₀O₃NCl (249.74). Ber. C 52.78, H 8.07, N 5.61, Cl 14.2.
Gef. „ 52.86, „ 8.05, „ 5.48, „ 13.8.

β -Verbindung: Schmp. 165°, Ausb. 1.3—2.1 g.

4.999 mg Sbst.: 9.669 mg CO₂, 3.598 mg H₂O. — 3.275 mg Sbst.: 0.160 ccm N (23°, 753 mm).

C₁₁H₂₀O₃NCl (249.74). Ber. C 52.78, H 8.07, N 5.61. Gef. C 52.78, H 8.06, N 5.62.

Bei der Destillation der freien Basen ist kein einheitlicher Stoff der gewünschten Zusammensetzung erhalten worden. Nach den Analysenwerten scheinen Spaltstücke vorzuliegen. Man kann aber die freien Basen darstellen, wenn man die Salze vorsichtig unter Äther mit 30-proz. Kalilauge versetzt und sofort in den Äther schüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt als Rohöl die Base, die sich z. B. mit Pikrinsäure fällen läßt. Ausgehend vom α -3-Acetoxy-6-[dimethylamino-methyl]-cyclohexanon (II) wurde so ein Pikrat vom Schmp. 133—134° erhalten; die Analyse zeigt, daß die Acetylgruppe an C₃ nicht verseift worden ist.

5.163 mg Sbst.: 8.722 mg CO₂, 2.307 mg H₂O. — 3.339 mg Sbst.: 0.367 ccm N (22°, 766 mm).

C₁₇H₂₂O₁₀N₄ (442.38). Ber. C 46.15, H 5.01, N 12.67. Gef. C 46.1, H 5.61, N 12.82.

Mit Salzsäure erhält man das ursprüngliche Hydrochlorid vom Schmp. 165° zurück.

Umlagerungsversuche: Beim Erhitzen der niedrig schmelzenden β -Verbindungen in Essigsäureanhydrid mit Salzsäure auf dem Wasserbad erhält man die entsprechenden α -Verbindungen.

Abbau der 4 Isomeren (II α - und β bzw. III α - und β) zu Xylenolen: 4 g des Hydrochlorids vom Schmp. 165° werden in 30-proz. Kalilauge bei Zimmertemperatur verseift. Die freie Oxybase wird mit einer Grignard-

Lösung aus 3.5 g Methyljodid und 1.0 g Magnesium in 15 ccm Äther umgesetzt. Man zersetzt mit Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die Ätherschicht und dampft bei höchstens 50° Badtemperatur ein. Zum Rückstand gibt man dann einen Überschuß von Methyljodid, läßt kurze Zeit stehen, entfernt das nicht umgesetzte Methyljodid im Vak. und erhitzt dann nach Zugabe von 0.2 g Platin 1—1½ Stdn. auf 100—110°. Aus dem Rückstand erhält man durch Extraktion mit heißem Wasser *asymm. o*-Xylenol vom Schmp. 62°. Es gibt mit einwandfreiem Material keine Schmelzpunkts-erniedrigung. Das Dinitrobenzoat schmilzt bei 182°.

5.144 mg Sbst.: 14.810 mg CO₂, 3.780 mg H₂O.

C₈H₁₀O (122.16). Ber. C 78.65, H 8.25. Gef. C 78.57, H 8.24.

Aus dem Hydrochlorid vom Schmp. 191° wird dasselbe Xylenol erhalten. Beide Hydrochloride sind also Stereoisomere der Formel II.

Der Abbau der Hydrochloride vom Schmp. 154° und 92—93° ergab ein bei 75° schmelzendes Xylenol. Es ist nach Analyse, Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt vom freien Phenol und vom Dinitrobenzoesäureester (Schmp. 142°) identisch mit *vic. o*-Xylenol.

45. Wilhelm Treibs: Zur Autoxydation sauerstoffaktiver Säuren, II. Mitteil.: Viscosimetrische Analyse der Anlagerung von Sauerstoff an die Methylester.

(Aus Freiburg i. Br. eingegangen am 11. Februar 1942.)

Wenn man den Autoxydationsverlauf und die dabei entstehenden Reaktionsprodukte mit den gebräuchlichen chemischen Mitteln aufzuklären sucht, besteht stets die Gefahr, daß empfindliche Primärprodukte verändert werden, was schon durch Lösungsmittel, insbesondere solche polarer Natur, geschehen kann. Diese Möglichkeit besteht z. B. bei der Jodzähl-Bestimmung in Eisessig, ja sogar bei den gebräuchlichen Hydrierverfahren mittels kolloidaler Metalle, die außer den erstrebten Wasserstoffanlagerungen auch unerwünschte Umlagerungen katalysieren können. Man wird deshalb zunächst versuchen müssen, durch physikalische Methoden einen gewissen Einblick in den Ablauf der Autoxydationsvorgänge zu gewinnen, ehe man chemische Mittel anwendet. Aus diesen Erwägungen heraus wurde in der I. Mitteilung¹⁾ das Verhalten der Methylester einiger sauerstoffaktiver Säuren unter der Einwirkung molekularen Sauerstoffs gravimetrisch und volumetrisch festgelegt, wobei sich ein grundsätzlicher Unterschied zwischen dem Eläostearinsäureester einerseits und den Estern der Linol-, Linolen- und Lebertranhexaensäure zeigte. Bei unkatalysierten Autoxydationen fand nur bei letzteren, nicht aber bei dem erstgenannten Wasserabspaltung im Punkt maximaler Sauerstoffanlagerung statt. Es konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß diese Erscheinung durch eine Kondensation zwischen 2 autoxydierten Estermolekülen hervorgerufen wird.

Bei einer Kondensation kann zu dem gebildeten Wasser die eine Esterkomponente eine Hydroxylgruppe, die andere ein Wasserstoffatom, oder die

¹⁾ B. 75, 203 [1942].