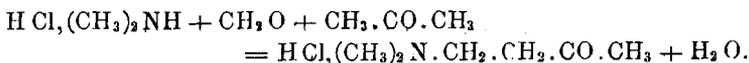


**221. C. Mannich und R. Braun: Über die Synthese von  $\beta$ -Ketobasen aus Aminsalzen, Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon.**

[Mitteilung aus d. Pharmaz.-chem. Laboratorium der Unvers. Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 8. September 1920.)

Vor einiger Zeit hat der eine von uns (M.) eine Synthese von  $\beta$ -Ketobasen angegeben<sup>1)</sup>, welche darauf beruht, daß Aminsalze, Formaldehyd und aliphatische Ketone sich mit einander kondensieren im Sinne der Gleichung:

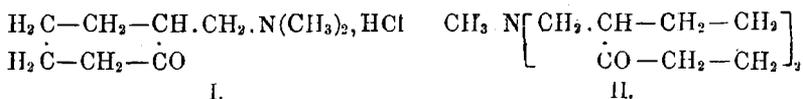


Die Reaktion vollzieht sich sehr leicht und, da keinerlei Kondensationsmittel angewandt werden, unter recht milden Bedingungen:

Man kann mithin daran denken, daß ähnliche Reaktionen sich in der Natur abspielen und zum Aufbau komplizierterer Stickstoffverbindungen aus Ammoniumsalzen dienen. In der Tat hat der eine von uns (M.) durch bloßes Erwärmen einer wäßrigen Lösung von Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Diäthylketon ein alkaloid-ähnliches Piperidon-Derivat erhalten.

In der vorliegenden Mitteilung wird gezeigt, daß auch cyclische Ketone sich für die Synthese von  $\beta$ -Ketobasen nach der gleichen Methode eignen.

Aus *cyclo*-Hexanon, Formaldehyd-Lösung und Dimethylamin-Hydrochlorid läßt sich durch kurzes Erwärmen in recht guter Ausbeute das salzsaure Salz (I.) gewinnen.



Komplizierter ist die Reaktion, die sich zwischen Methylamin-Hydrochlorid, Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon abspielt. Es entsteht ein Gemisch verschiedener Kondensationsprodukte, das nicht völlig entwirrt werden konnte. Als basischer Bestandteil wurde nur die  $\beta$ -Ketobase (II.) — entstanden aus 1 Mol. Methylamin, 2 Mol. Formaldehyd und 2 Mol. *cyclo*-Hexanon — isoliert; vermutlich bilden sich aber auch noch andere Basen. Daneben konnten zwei stickstoff-freie Kondensationsprodukte aus *cyclo*-Hexanon und Formaldehyd gefaßt werden.

Auch Ammoniumchlorid kondensiert sich in wäßriger Lösung mit Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon zu  $\beta$ -Ketobasen. Aus dem ziemlich komplizierten Reaktionsgemisch läßt sich ohne Schwierig-

<sup>1)</sup> Ar. 255, 261 [1917].

keiten die krystallisierbare Base  $N(\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_9 \cdot \text{O})_3$  (1.2) herausarbeiten, welche durch Zusammentritt von 7 Molekülen — 1 Mol. Ammoniumchlorid, je 3 Mol. Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon — entstanden ist.

### Versuche.

Kondensation von Dimethylamin-Hydrochlorid, Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon.

Die Bildung salzsauren Salzes des (Dimethylamino-methyl)-(2)-*cyclo*-Hexanons-(1) findet bereits statt, wenn eine Mischung der Komponenten unter öfterem Umschütteln 14 Tage bei Zimmertemperatur stehen bleibt.

In guter Ausbeute erhält man die Base nach folgender Vorschrift:

49 g *cyclo*-Hexanon ( $\frac{1}{2}$  Mol), 9 g Formaldehyd-Lösung ( $\frac{1}{10}$  Mol) und 9 g Dimethylamin-Hydrochlorid ( $\frac{1}{10}$  Mol) erwärmt man, bis nach etwa 5 Min. die Reaktion eintritt. Ohne weitere Wärmezufuhr geht sodann der stark exotherme Prozeß unter lebhaftem Sieden zu Ende. Nach dem Abkühlen werden der homogen gewordenen Flüssigkeit 50 ccm Wasser zugesetzt, das überschüssige *cyclo*-Hexanon abgetrennt bezw. durch Ausäthern entfernt. Die wäßrige Lösung wird dann im Vakuum zur Krystallisation eingedampft. Die Ausbeute an schon recht reinem Salz beträgt gegen 85% der Theorie. — Bei Anwendung von weniger *cyclo*-Hexanon und zu starker Erwärmung des Ansatzes treten Nebenreaktionen ein. Es bilden sich stickstoff-freie Kondensationsprodukte, darunter ein krystallinischer Körper vom Schmp. 149° und der Zusammensetzung  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ , über den unten Näheres mitgeteilt wird.

Das salzsaure Salz der neuen Base ist hygroskopisch und leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform und Aceton. Aus der achtfachen Menge einer Mischung aus 1 Thl. Alkohol und 4 Thn. Aceton kann es umkrystallisiert werden. Es bildet dann weiße Krystalschuppen vom Schmp. 152°.

0.1473 g Sbst.: 0.3040 g  $\text{CO}_2$ , 0.1247 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2229 g Sbst.: 0.1661 g AgCl.

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ONCl}$ . Ber. C 56.39, H 9.46, Cl 18.52.  
Gef. » 56.3, » 9.5, » 18.4.

Aus der Lösung des salzsauren Salzes fällt Pikrinsäure ein in hellgelben, konzentrisch geordneten Nadeln krystallisierendes Pikrat vom Schmp. 149°. Das Perchlorat bildet derbe, ziemlich lösliche Krystalle vom Schmp. 156°, das Golddoppelsalz gelbe Prismen vom Schmp. 132°.

Die freie Base destilliert bei 13 mm Druck gegen 100°. Sie bildet eine wasserhelle, in Wasser mäßig lösliche Flüssigkeit von basischem Geruch. Sie ist nicht lange haltbar, denn schon binnen 8 Tagen bilden sich reichlich höher siedende Produkte. Die leichte

Veränderlichkeit ist vermutlich dadurch bedingt, daß die Base unter dem Einfluß der eigenen alkalischen Reaktion Selbstkondensation erleidet.

Salzsaures Salz des Oxims: Es krystallisiert nach längerer Zeit, wenn man eine Lösung molekularer Mengen von freier Base und salzsaurem Hydroxylamin im Exsiccator stehen läßt. Es ist sehr zerfließlich, kann aber aus der 10-fachen Menge einer Mischung von 1 Tl. Alkohol und 20 Tln. Aceton in Säulen vom Schmp. 158° erhalten werden.

0.2021 g Sbst.: 24.2 ccm N (18°, 741 mm). — 0.2151 g Sbst.: 0.1502 g AgCl.

$C_9H_{19}ON_2Cl$ . Ber. N 13.61, Cl 17.22.

Gef. » 13.7, » 17.3.

Cyanhydrin: Die konz. wäßrige Lösung von 3 g salzsaurem Salz der Ketobase schied auf Zusatz einer Lösung von 3 g Kaliumcyanid in wenig Wasser unter Erwärmung ein Öl aus, das nach einiger Zeit zu gelblichen Krusten erstarrte. Die Substanz konnte aus stark verd. Alkohol umkrystallisiert werden und bildete dann breite Nadeln vom Schmp. 55°, die sich leicht in Aceton, Äther und Alkohol, schwer in Petroläther und Benzol lösten.

0.1541 g Sbst.: 21.1 ccm N (20°, 741 mm).

$C_{10}H_{18}ON_2$ . Ber. N 15.38. Gef. N 15.5.

Jodmethylat: Das Jodmethylat der Ketobase ist so unbeständig, daß es nicht rein erhalten werden konnte. Seine Lösungen zersetzen sich schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Abscheidung eines Öles. Beim Eindunsten im Exsiccator krystallisiert jodwasserstoffsäures Trimethylamin aus. Unter den stickstoff-freien öligen Zersetzungsprodukten befindet sich ein ungesättigtes Keton, das Methyl-(2)-*cyclo*-hexanon-(1), das als Semicarbazon (Schmp. 195°) isoliert werden konnte.

Die Oxydation des Dimethylamino-methyl-*cyclo*-hexanons mit Kaliumpermanganat-Lösung führt zu Adipinsäure. Ebenso entsteht mit Salpetersäure unter stürmischen Erscheinungen Adipinsäure.

(Dimethylamino-methyl)-(2)-*cyclo*-hexanol-(1) (1).

Die Reduktion der Ketobase zum entsprechenden Alkohol gelingt am besten nach der Methode von Wislicenus: 10 g frisch destillierte Ketobase wurden in 80 ccm Äther gelöst und 10 g durch alkoholische Sublimat-Lösung aktivierte Aluminiumspäne hinzugefügt. Unter schwachem Sieden wurden innerhalb 5 Stdn. 10 ccm Wasser zugegeben. Aus der alkoholischen Lösung konnte die neue Alkoholbase in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Sie bildete ein farbloses, beständiges Öl vom Sdp. 108° bei 13 mm.

0.1101 g Sbst.: 0.2786 g CO<sub>2</sub>, 0.1197 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>ON. Ber. C 68.77, H 12.19.

Gef. » 69.0, » 12.2.

Das salzsaure Salz der Alkoholbase ist nur schwierig krystallinisch zu erhalten, da es sehr hygroskopisch ist. Es bildet weiße Krystallschuppen vom Schmp. 160°. Das Pikrat ist leicht löslich.

Bei einem Versuch, aus der Ketobase durch Reduktion mit amalgamiertem Zink und konz. Salzsäure (nach Clemmensen) eine sauerstoff-freie Base zu erhalten, wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen.

Der Essigsäure-ester wurde bereitet durch 1-stündiges Kochen der Alkoholbase mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat. Er bildet ein farbloses Öl vom Sdp. 136° bei 13 mm Druck. Sein hygroskopisches salzsaures Salz schmilzt bei 141°.

Der Benzoesäure-ester entsteht als zähes Öl bei der Benzoylierung der Alkoholbase nach Schotten-Baumann. Sein salzsaures Salz krystallisiert schön in Nadeln vom Schmp. 220°. Es ist ein sehr kräftiges Lokal-Anästheticum, zugleich aber ziemlich giftig.

0.1217 g Sbst.: 5.1 ccm N (19°, 752 mm). — 0.1645 g Sbst.: 0.0795 g AgCl.

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. N 4.84, Cl 11.91.

Gef. » 4.9, » 11.9.

#### Kondensation von Methylamin-Hydrochlorid, Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon.

Die Reaktion zwischen *cyclo*-Hexanon, Formaldehyd und Methylamin-Hydrochlorid verläuft ziemlich kompliziert, so daß mehrere Substanzen nebeneinander entstehen, von denen drei in reinem Zustande isoliert werden konnten

34 g ( $\frac{1}{2}$  Mol) Methylamin-Hydrochlorid, 95 g Formalin (1 Mol) und 196 g *cyclo*-Hexanon (2 Mol) wurden am absteigenden Kühler erwärmt. Bei Beginn des Siedens trat heftige Reaktion ein, und die Mischung wurde homogen. Freier Formaldehyd konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther vom überschüssigen *cyclo*-Hexanon befreit, und die verbleibende wäßrige Lösung fast zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer eiskalten Lösung von 20 g Natriumhydroxyd versetzt, die sich ausscheidende weiche Masse mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Es schieden sich 6 g einer krystallinischen Base ab, die aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Schmp. 172°.



0.1153 g Sbst.: 25.85 ccm N (22°, 742 mm).

$C_8H_{13}ON_3$ . Ber. N 25.30. Gef. N 25.3.

Äther des Oxymethyl-(2)-*cyclo*-hexanons-(1) (III.). Die aus Alkohol oder Äther in hübschen Säulen krystallisierende Substanz schmilzt bei 149°. Sie entsteht auch als Nebenprodukt bei der Kondensation von Dimethylamin-Hydrochlorid, Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon, wenn man den Ansatz zu stark erwärmt. Die Analyse führt zur Formel  $C_{14}H_{22}O_3$ .

0.1192 g Sbst.: 0.3082 g  $CO_2$ , 0.0978 g  $H_2O$ . — 0.2378 g Sbst.: 0.6158 g  $CO_2$ , 0.1950 g  $H_2O$ .

$C_{14}H_{22}O_3$ . Ber. C 70.56, H 9.31.

Gef. » 70.5, 70.6, » 9.2, 9.2.

Der Körper ist mithin entstanden aus 2 Mol. *cyclo*-Hexanon und 2 Mol. Formaldehyd unter Austritt eines Mol. Wasser. Er verhält sich wie eine gesättigte Verbindung. Mit Essigsäure-anhydrid läßt er sich nicht acetylieren, ist mithin hydroxylfrei. Dagegen reagiert die Substanz wie ein Keton mit Semicarbazid und noch besser mit Phenylhydrazin unter Bildung eines Bis-phenylhydrazons. Dieses krystallisiert nach einigen Tagen aus, wenn man die Substanz mit 2 Mol. salzsaurem Phenylhydrazin in alkoholisch-wäßriger Lösung stehen läßt. Aus Xylol krystallisiert es mit dem Schmp. 191°.

0.1280 g Sbst.: 12.6 ccm N (16°, 765 mm).

$C_{26}H_{34}ON_4$ . Ber. N 13.30. Gef. N 13.6.

Nach diesem Befunde dürfte das Kondensationsprodukt ein Äther der Formel III. sein. Seine Entstehung, ebenso die des Methylene-*cyclo*-hexanons, erfolgt wohl über das Oxymethyl-*cyclo*-hexanon hinweg, dessen Bildung aus 1 Mol. *cyclo*-Hexanon und 1 Mol. Formaldehyd leicht verständlich ist.

#### Kondensation von Ammoniumchlorid, Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon.

Beim Kochen von 38.4 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) *cyclo*-Hexanon, 17.4 g ( $\frac{2}{10}$  Mol) Formalin und 2.7 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) Ammoniumchlorid trat nach einigen Minuten lebhaftere Reaktion ein. In der schwach gelbgefärbten, homogen gewordenen Mischung konnte mit Anilinacetat-Lösung kein freier Formaldehyd mehr nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt wurde mit 30 ccm Wasser geschüttelt, welches die entstandenen Kondensationsprodukte aufnahm.

Die im Vakuum eingedampfte, wäßrige Lösung hinterließ eine von Krystallen durchsetzte zähe Masse, die auf Ton gestrichen wurde. Das so erhaltene salzsaure Salz wurde aus Aceton in derben,

weißen Krystallen vom Schmp. 110° erhalten. Es war sehr leicht löslich in Wasser, Äthylalkohol und Methylalkohol. Die Analyse führte zur Formel  $C_{21}H_{34}O_3NCl$ ; das Salz ist mithin aus 1 Mol. Ammoniumchlorid und je 3 Mol. Formaldehyd und *cyclo*-Hexanon unter Austritt von 3 Mol. Wasser entstanden.

0.1946 g Sbst.: 0.4675 g  $CO_2$ , 0.1526 g  $H_2O$ . — 0.2066 g Sbst.: 6.2 ccm N (21°, 740 mm). — 0.3099 g Sbst.: 0.1190 g AgCl.

$C_{21}H_{34}O_3NCl$ . Ber. C 65.69, H 8.92, N 3.65, Cl 9.24.  
Gef. » 65.5, » 8.9, » 3.4, » 9.5.

Die mit Kalilauge abgeschiedene freie Base, die als Tris-*cyclo*-hexanonyl-methyl-(1.2)]-amin (IV.) bezeichnet werden kann, wird aus Äther in feinen, weichen bei 119° schmelzenden Krystall-  
schuppen erhalten, die in Wasser sehr schwer löslich sind.

## 222. Artturi J. Virtanen: Über die Beziehung des Retens zu Harzsäuren, sowie über hydrierte Retene.

(Eingegangen am 20. August 1920.)

Bekanntlich ist Reten ein Kohlenwasserstoff, der in einigen fossilen Harzen, sowie in dem bei der Trockendestillation harzreichen Holzes entstehenden Teer reichlich vorhanden ist. Zuerst wurde er von Knauß<sup>1)</sup> im Jahre 1858 aus Teer und von Fritsche<sup>2)</sup> aus einem fossilen Harz isoliert. Dieser gab dem Kohlenwasserstoff den Namen Reten und bewies durch die von ihm ausgeführten Analysen der Disulfonsäure, daß die Zusammensetzung des Retens  $C_{18}H_{18}$  ist.

Von den Forschern, welche Reten untersucht haben, sind vor allem zu erwähnen: Ekstrand<sup>3)</sup>, der mehrere Substitutionsprodukte des Retens darstellte, ferner Bamberger und Hooker<sup>4)</sup>, denen es zu beweisen gelang, daß Reten ein Methyl-propyl-phenanthren ist, ohne daß sie jedoch die Stellungen der Seitenketten bestimmen konnten. Fortner<sup>5)</sup> und nach ihm Lux<sup>6)</sup> zeigten dann in ihren Arbeiten, daß dem Reten eine von den Formeln I. und II. zukommt, und schließlich konnte Bucher<sup>7)</sup> durch seine meisterhaften Oxydationen entscheidend beweisen, daß Reten die Formel I. hat.

<sup>1)</sup> A. 106, 388 [1858]. <sup>2)</sup> Ebenda 109, 250; J. pr. [1] 82, 321 [1861].

<sup>3)</sup> A. 185, 75 [1877]. <sup>4)</sup> Ebenda 229, 102. <sup>5)</sup> M. 25, 452 [1904].

<sup>6)</sup> Ebenda 29, 763 [1908]. <sup>7)</sup> Am. Soc. 32, 374 [1910].