

### 141. Erwin Ferber und Hans Bendix: Zur Kenntnis der 4-Amino-cyclohexyl-essigsäure.}

[Aus d. Institut für Chem. Technologie d. Techn. Hochschule  
u. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 18. März 1939.)

Zur Synthese der 4-Amino-cyclohexyl-essigsäure gingen wir wie früher<sup>1)</sup> vom Benzylcyanid aus. Dieses wurde durch Nitrieren in ein Gemisch von *o*-, *m*- und *p*-Nitro-benzylcyanid übergeführt. Durch das Arbeiten bei möglichst tiefer Temperatur erhält man in der Hauptsache die *p*-Verbindung, die durch Umkrystallisieren des Isomerengemisches aus Alkohol in einer Ausbeute von 60—67% völlig rein dargestellt werden konnte. Das *p*-Nitro-benzylcyanid wurde zur *p*-Nitro-phenylelessigsäure verseift und dann zur *p*-Amino-phenylelessigsäure reduziert. Die verschiedensten Reduktionsverfahren erwiesen sich für unsere Zwecke als unbrauchbar, trotzdem die Ausbeuten nicht ungünstig waren. Besonders die Reduktion mit Schwefelammonium war völlig ungeeignet, da die Substanz von anhaftendem Schwefel nicht zu befreien war und infolgedessen bei der späteren Perhydrierung der Katalysator vergiftet wurde. Die katalytische Reduktion mit Platinoxyd in alkoholischer Lösung brachte den gewünschten Erfolg. Es wurde eine völlig reine Substanz in quantitativer Ausbeute erhalten. Allerdings wählt man zweckmäßig für diese Reaktion den *p*-Nitro-phenylelessigsäure-äthylester, der ebenso wie der *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylester in Alkohol gut löslich ist, während bei der Reduktion der *p*-Nitro-phenylelessigsäure das Reaktionsprodukt bei etwa der Hälfte der theoretischen Wasserstoffaufnahme auszufallen beginnt und den Katalysator einhüllt, wodurch die Reaktion unnötig verlangsamt wird. Der *p*-Nitro-phenylelessigsäure-äthylester wird aus dem *p*-Nitro-benzylcyanid in 97-proz. Ausbeute durch gleichzeitige Verseifung und Veresterung mittels alkoholischer Salzsäure in einem Arbeitsgang gewonnen. Bei der Aufarbeitung muß darauf geachtet werden, daß die Substanz, die anschließend reduziert werden soll, frei von Säure ist. E. Ferber und P. Leonhardt<sup>1)</sup> hydrierten diesen *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylester nach Skita<sup>2)</sup> im Kern, wobei unter Ammoniakabspaltung sich auch sekundäre und tertiäre Basen bildeten, die sich beim Aufarbeiten der Reaktionsprodukte sehr störend bemerkbar machten. Um diese Abspaltungen zu unterbinden und einheitliche Hydrierungsprodukte zu erhalten, schützten wir die Aminogruppe sowohl durch Acetylierung als auch durch Methylierung. Trotzdem die Kernhydrierungen bei Temperaturen von 50—60° durchgeführt wurden, konnte in keinem Falle die Bildung von sekundären und tertiären Basen festgestellt werden.

Durch die verschiedene räumliche Lagerung der beiden Substituenten zur Ringebene ergeben sich zwei stereoisomere Formen, nämlich eine *cis*- und eine *trans*-Modifikation.

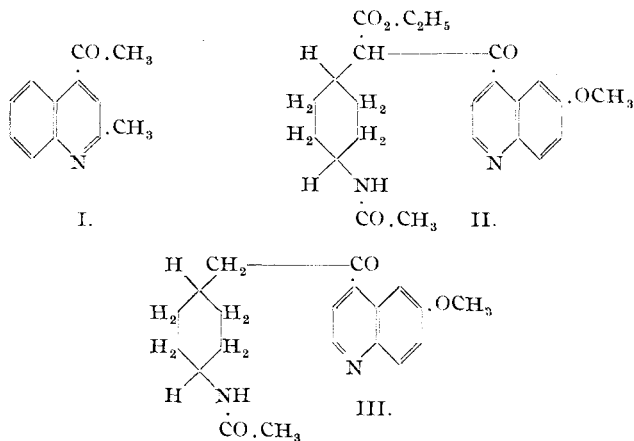
Während die Acetylierung der *p*-Amino-phenylelessigsäure sowie des *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylesters in eisessigsaurer Lösung mit der erforderlichen Menge Essigsäure-anhydrid glatt zur *p*-Acetylamino-phenylelessigsäure

<sup>1)</sup> vergl. B. 67, 245 [1934]. Die vorliegende Abhandlung stellt einen Auszug aus der Promotionsarbeit Bendix, Breslau 1938, „Versuch zur Synthese des Isochinclidins“ dar. Sie beseitigt zugleich einige Mängel der zitierten vorangegangenen Arbeit.

<sup>2)</sup> A. Skita u. W. Behrendt, B. 52, 1519 [1919].

bzw. zu deren Ester führte, ergaben sich bei der Methylierung, die an der Aminophenylelessigsäure hier erstmalig durchgeführt wurde, größere Schwierigkeiten. Die Methylierung des *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylesters führte in sodaalkalischer Lösung mittels Dimethylsulfats zum *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylester. Die Kernhydrierung sowohl der *p*-Acetylamino-phenylelessigsäure als auch des *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylesters ging unter Verwendung von Platinoxid nach Adams glatt vonstatten. Die bei der Hydrierung der Acetylverbindung in Eisessig erhaltenen beiden isomeren 4-Acetylamino-cyclohexylelessigsäuren konnten auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Wasser getrennt werden. Das Verhältnis *cis:trans* war 77.5:22.5%. Um einige Arbeitsgänge einzusparen, wurde auch die Kernhydrierung des *p*-Acetylamino-phenylelessigsäure-äthylesters durchgeführt. Es gelang jedoch nicht, die beiden Stereoisomeren in befriedigender Weise zu trennen. Da das salzsaure Salz des *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylesters in kristallisierter Form nicht dargestellt werden konnte, wurde der Ester unter Zusatz der zur Salzbildung notwendigen Menge Salzsäure in alkoholischer Lösung der Hydrierung unterzogen. Das hydrierte Produkt wurde analog dem Acetylkörper aufgearbeitet. Zur Trennung in die beiden isomeren 4-Methylamino-cyclohexylelessigsäure-äthylester mußte das Reaktionsprodukt erst benzooyliert werden, um kristallisationsfähige Körper zu erhalten. Da die Krystallisation der 4-[Methyl-benzoylamino]-cyclohexylelessigsäure-äthylester nur schwer zu erreichen war und immer noch schmierige Nebenprodukte auftraten, wurde von einer Weiterverarbeitung dieser Substanz Abstand genommen.

Den Abschluß dieser Arbeit bildete die Kondensation des *cis*-4-Acetylamino-cyclohexylelessigsäure-äthylesters mit 2-Methyl-cinchoninsäure- bzw. Chininsäure-äthylester mittels Natriumalkoholats zu den entsprechenden  $\beta$ -Keton-säureestern und deren Verseifung zu Ketonen. Als Vorversuche wurden Kondensationen von Essigester mit Benzoesäure-, Chininsäure- und 2-Methyl-cinchoninsäure-äthylester unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Die  $\beta$ -Keton-säure-ester und die zugehörigen Ketone der beiden erstgenannten besaßen die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften. Neu ist die Kondensation mit 2-Methyl-cinchoninsäure-äthylester. Der 2-Methyl-chinoloyl-(4)-essigester wurde als rotorange gefärbtes, zähflüssiges Öl und das 2-Methyl-4-acetyl-chinolin (I) in farblosen derben Nadeln vom Schmp. 68—69° erhalten.



Auch die Versuche, den *cis*-4-Acetylamino-cyclohexylessigsäure-äthylester mit Chininsäure-äthylester zu kondensieren, sind positiv verlaufen. Der erhaltene 6-Methoxy-chinoloyl-(4)-[4-acetylamino-cyclohexyl-(1)]-essigsäure-äthylester (II) sowie das zugehörige [6-Methoxy-chinoloyl-(4)]-[4-acetylamino-cyclohexyl-(1)-methyl]-keton III konnten allerdings nicht in kristallisierter Form erhalten werden. Das Keton konnte neben harzigen gefärbten Produkten in einer Ausbeute von 30% isoliert und mittels des Pikrats und des *p*-Nitrophenylhydrazons des Pikrats identifiziert werden.

Kondensationsversuche mit dem 2-Methyl-cinchoninsäure-äthylester sind bisher ergebnislos verlaufen. Aus den völlig verharzenden Produkten, die bei der Kondensation auftraten, konnte kein  $\beta$ -Ketonsäure-ester isoliert werden. Es bleibt einer weiteren Arbeit vorbehalten, die Reaktionsbedingungen für die Kondensation näher zu studieren und die Ausbeuten zu verbessern, da die bisherigen Ergebnisse in dieser Richtung noch unbefriedigend sind.

### Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung von größeren Mengen von *p*-Nitro-benzylcyanid wurde das Verfahren nach R. Pschorr, O. Wolfes und W. Buckow<sup>3)</sup>, das ein sehr reines Produkt in guter Ausbeute liefert, verwendet.

Gleichzeitige Verseifung und Veresterung des *p*-Nitro-benzylcyanids zum *p*-Nitro-phenylessigsäure-äthylester.

Man löste 100 g *p*-Nitro-benzylcyanid in 500 ccm Alkohol und gab 20 ccm Wasser zu. Darauf leitete man in der Kälte bis zur Sättigung einen Strom trocknen Chlorwasserstoffs ein, erhitze dann das Gemisch 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbade und filtrierte die heiße Lösung vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid durch einen Heißwassertrichter. Der beim Abkühlen ausgeschiedene Ester wurde abgenutscht und das Filtrat zur Gewinnung der letzten Anteile im Vak. abdestilliert. Der rohe Ester wurde aus siedendem Alkohol in schwach gelben Schuppen und Nadeln vom Schmp. 65—66° erhalten (Literatur 64—66°). Ausb. 97% d. Theorie.

Katalytische Reduktion des *p*-Nitro-phenylessigsäure-äthylesters.

16 g *p*-Nitro-phenylessigsäure-äthylester wurden in 100 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und 0.2 g Platinoxid nach Adams<sup>4)</sup> zugegeben. Die Reduktion war in 35 Min. bei einem Wasserstoffverbrauch von 5.57 l (ber. 5.47 l bei 17°) beendet. Bei weiteren Ansätzen kamen 50 g Substanz, gelöst in 250 ccm Alkohol, unter Zusatz von 0.25 g Katalysator, zur Anwendung. Durch das Ansteigen der Temperatur auf etwa 75°, bedingt durch die Wärmetönung der Reaktion, konnte die Reduktion hier in 1 Stde. zu Ende geführt werden. Es war sogar möglich, weitere 6 Ansätze ohne nennenswerte Verlangsamung der Reduktionsgeschwindigkeit mit demselben Katalysator zu reduzieren. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde die wasserklare Lösung vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Das

<sup>3)</sup> B. **33**, 170 [1900].

<sup>4)</sup> R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **44**, 1397 [1921]; Journ. Amer. chem. Soc. **45**, 2171 [1923].

zurückgebliebene Öl erstarrte beim Abkühlen und hatte nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol den Schmp. 49—50° (Literatur 49.5°). Für weitere Umsetzungen wurde der *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylester nicht umkrystallisiert, da er einen genügenden Reinheitsgrad besaß.

#### Verseifung des Esters zur *p*-Amino-phenylelessigsäure.

50 g *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylester wurden mit 150 ccm 10-proz. Natronlauge durch Kochen am Rückflußkühler verseift, und zwar so lange, bis das anfangs auf der Flüssigkeit schwimmende Öl vollständig in Lösung gegangen war. Die noch heiße filtrierte Lösung wurde mit Essigsäure angesäuert, worauf die *p*-Amino-phenylelessigsäure in kleinen Schüppchen ausfiel, die mit Wasser gewaschen wurden. Die Substanz ist nach Umkrystallisieren aus Wasser völlig rein; Schmp. 201—202° (Literatur 199—200°). Ausb. 85—90% d. Theorie.

#### Acetylierung der *p*-Amino-phenylelessigsäure.

Zur Acetylierung der *p*-Amino-phenylelessigsäure hat sich das Verfahren nach S. Gabriel<sup>5)</sup> am besten bewährt. Die *p*-Acetylamino-phenylelessigsäure wurde in farblosen rhombischen Tafelchen und Nadeln vom Schmp. 168—170° (Literatur 168—170°) erhalten. Ausb. 85—88% d. Theorie.

#### Acetylierung des *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylesters.

50 g *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylester wurden mit 100 ccm Eisessig und 30 g Essigsäure-anhydrid  $\frac{1}{4}$  Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde in 500 ccm Wasser gegossen und mit Natriumcarbonat abgestumpft. Das zunächst abgeschiedene Öl erstarrte beim Reiben mit einem Glasstab. Es wurde aus verd. Alkohol umkrystallisiert, und in quantitativer Ausbeute der acetylierte Ester in farblosen derben, sternförmig angeordneten Nadeln erhalten. Schmp. 79—80°. Bei vorsichtigem Verseifen mit etwas mehr als der theoretischen Menge 5-proz. Natronlauge und Ansäuern der klaren Lösung mit Essigsäure wurde *p*-Acetylamino-phenylelessigsäure (s. o.) erhalten.

#### Kernhydrierung der *p*-Acetylamino-phenylelessigsäure.

52 g der *p*-Acetylamino-phenylelessigsäure wurden in 150 ccm gereinigtem Eisessig<sup>6)</sup> suspendiert und mit 3 g Platinoxid bei 60° und 3 Atü hydriert. Nach 3 Stdn. war die Hydrierung bei einer Aufnahme von 18.92 l (ber. 18.86 l) Wasserstoff beendet, so daß die nunmehr wasserklare Lösung vom Katalysator abfiltriert werden konnte. Zur Prüfung auf möglicherweise nichthydrierte aromatische Substanz wurde eine kleine Probe der Lösung mit 20-proz. Schwefelsäure kurze Zeit zwecks Verseifung der Acetylgruppe gekocht. Nach dem Abkühlen wurde diazotiert und mit  $\beta$ -Naphthol in alkalischer Lösung gekuppelt. Es trat keine Farbstoffbildung ein. Abspaltungen an der Aminogruppe und Bildung sekundärer und tertiärer Basen konnten ebenfalls nicht beobachtet werden. Das

<sup>5)</sup> B. 15, 841 [1882].

<sup>6)</sup> Der Eisessig wurde 2 Stdn. über Chromsäure am Rückflußkühler gekocht und unter Verwerfen des Vorlaufs abdestilliert.

Lösungsmittel des Hydrierungsansatzes wurde im Vak. abdestilliert, das farblose, krystalline Rohprodukt fein gepulvert und im Trockenschrank bei 120° getrocknet, bis keine Spuren von Eisessig mehr festgestellt werden konnten.

Mikromolekulargewichtsbestimmung des Rohprodukts nach Rast.

0.0252 g Sbst. in 0.4690 g Campher:  $\Delta = 10.5^\circ$ .

Ber. Mol.-Gew. 199. Gef. Mol.-Gew. 204.

Die Trennung des Rohprodukts in die *cis*- und *trans*-4-Acetylamino-cyclohexyl-essigsäure erfolgte am besten in der Weise, daß man aus demselben zunächst das *cis*-Isomere mit siedendem Wasser, in dem es verhältnismäßig leicht löslich ist, herauslöste. Der ungelöst gebliebene Anteil war die schon fast reine *trans*-Verbindung, die in 20-proz. Essigsäure löslich ist. Durch weitere Fraktionierung der einzelnen Portionen erhielt man 77.5% *cis*-4-Acetylamino-cyclohexyl-essigsäure in farblosen, kleinen, derben Nadeln vom Schmp. 185—187° und 22.5% *trans*-4-Acetylamino-cyclohexyl-essigsäure in farblosen, langen, derben Nadeln vom Schmp. 235°. Die Substanzen sind in Alkohol, Eisessig und Eisessigwasser beim Erwärmen gut löslich, schwerer in siedendem Aceton. In Äther, Benzol, Ligroin und Chloroform sind sie unlöslich.

*cis*-Verbindung: 4.301 mg Sbst.: 9.602 mg CO<sub>2</sub>, 3.232 mg H<sub>2</sub>O. — 10.165 mg Sbst.: 0.605 ccm N (19°, 753 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 60.30, H 8.54, N 7.04.

Gef. „ 60.85, „ 8.40, „ 6.90.

*trans*-Verbindung: 4.065 mg Sbst.: 9.065 mg CO<sub>2</sub>, 3.059 mg H<sub>2</sub>O. — 8.393 mg Sbst.: 0.508 ccm N (17°, 759 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 60.30, H 8.54, N 7.04.

Gef. „ 60.82, „ 8.42, „ 7.11.

Veresterung der beiden 4-Acetylamino-cyclohexyl-essigsäuren

Je 50 g Substanz wurden in 250 ccm absol. Alkohol suspendiert und unter Feuchtigkeitsschluß bis zur Sättigung trockner Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend wurde 2 Stdn. unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbade erhitzt und dann das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Beim Abkühlen krystallisierte bei der Veresterung der *trans*-Säure eine Substanz vom Schmp. 155° aus. Die Analyse ergab einen Chlorgehalt von 15.34%. Diese Substanz ist wohl als lockere Anlagerungsverbindung von HCl an den *trans*-Ester anzusehen, zumal das wirkliche salzsaure Salz einen Chlorgehalt von 21.70% aufweisen müßte. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das im Kolben zurückgebliebene Produkt mit 10-proz. Sodalösung alkalisch gemacht. Da der freie *cis*-Ester in Wasser ziemlich löslich ist, wurde er mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers mit Natriumsulfat wurde dieser abdestilliert und der Ester durch Kühlung mit Eis und Reiben mit einem Glasstab zum Krystallisieren gebracht. Zur Reinigung wurde er in wenig Äther gelöst und mit Ligroin vorsichtig ausgefällt. Auf diese Weise wurde der *cis*-Ester in seidenglänzenden farblosen Nadeln vom Schmp. 60—62° erhalten. Der *trans*-Ester krystallisierte schon beim Zusatz der Sodalösung aus. Er krystallisierte aus Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 115—116°. Ausb. nahezu quantitativ. Die beiden Ester sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich

und ebenso wie die dazugehörigen eben beschriebenen Carbonsäuren bisher in der Literatur nicht bekannt.

*cis*-Ester: 9.956 mg Sbst.: 0.530 ccm N (21°/763 mm).

$C_{12}H_{21}O_3N$ . Ber. N 6.15. Gef. N 6.20.

*trans*-Ester: 10.783 mg Sbst.: 0.570 ccm N (20°/759 mm).

$C_{12}H_{21}O_3N$ . Ber. N 6.15. Gef. N 6.14.

#### Methylierung des *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylesters.

In einem 2-*l*-Rundkolben wurden 50 g Natriumcarbonat (wasserfrei) in 500 ccm Wasser gelöst, unter Turbinieren 68.5 g *p*-Amino-phenylelessigsäure-äthylester suspendiert und allmählich 60 g Dimethylsulfat zugeben. Man rührte die Reaktionslösung 1 Stde., wobei unter schwacher Erwärmung die Methylierung erfolgte. Man ließ anschließend noch einige Stunden stehen und ätherte den methylierten Ester aus. Der ätherische Auszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und das Rohprodukt, das in einer Ausbeute von 85% anfiel, im Vak. rektifiziert. Der *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylester destillierte bei 130°/2 mm als schwach gefärbtes Öl von aromatischem Geruch. Ausb. 75% d. Th.; Sdp.<sub>739</sub> 297° unter Braunfärbung.

14.211 mg Sbst.: 0.930 ccm N (19°/751 mm).

$C_{11}H_{15}O_2N$ . Ber. N 7.25. Gef. N 7.56.

Nitrosamin: 5 g *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylester wurden in 20 ccm 15-proz. Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung und Rühren allmählich eine konz. Lösung von 2 g Natriumnitrit zutropfen gelassen. Es schied sich ein gelbes Öl ab, das allmählich erstarrte. Es wurde abfiltriert, mit verd. Salzsäure gewaschen und aus Ligroin umkrystallisiert. Das Nitrosamin krystallisiert in gelben Nadeln vom Schmp. 37°.

7.873 mg Sbst.: 0.850 ccm N (19°, 751 mm).

$C_{11}H_{14}O_3N_2$ . Ber. N 12.60 Gef. N 12.47.

#### Verseifung des *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylesters.

2 g *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylester wurden mit 10 ccm 10-proz. Natronlauge so lange unter Rückfluß gekocht, bis die in der Flüssigkeit schwimmenden Öltropfen vollständig in Lösung gegangen waren. Nach dem Filtrieren und Ansäuern mit Essigsäure fiel kein Niederschlag aus. Es wurden daher 5 g Substanz mit 25 ccm 10-proz. Barytlauge in der beschriebenen Weise verseift, mit verd. Schwefelsäure das Barium ausgefällt, so daß die Lösung auf Lackmus gerade sauer reagierte, vom Bariumsulfat abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Es hinterblieb ein braun gefärbtes Öl, das allmählich erstarrte, ohne jedoch krystallin zu werden. Es ließ sich aus keinem Lösungsmittel umkrystallisieren.

Nitrosamin: Das soeben beschriebene Harz wurde in 20 ccm 15-proz. Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 2 g Natriumnitrit allmählich zugegeben. Es fiel ein gelber Niederschlag aus, der aus Wasser umkrystallisiert wurde: Schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 126°.

9.941 mg Sbst.: 1.255 ccm N (19.5°/748 mm).

$C_9H_{10}O_3N_2$ . Ber. N 14.43. Gef. N 14.50.

Der beschriebene *p*-Methylamino-phenylelessigsäure-äthylester war bisher nicht bekannt. Sein salzsaures Salz, hergestellt durch Neutralisieren

der absolut wasserfreien alkoholischen Lösung mit ätherischer Salzsäure, bildet farblose Blättchen vom Schmp. 217°.

Hydrierung des *p*-Methylamino-phenylessigsäure-äthylesters.

42 g *p*-Methylamino-phenylessigsäure-äthylester wurden in 300 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit 20 ccm konz. Salzsäure und 3 g Platinoxid bei 3 Atm und 50—55° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war in 80 Min. beendet und betrug 16.60 l (ber. 16.30 l). Nach beendeter Hydrierung wurde das Platin von der wasserklaren Lösung abfiltriert und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Das zurückgebliebene bräunliche Öl erstarrte bei längerem Stehenlassen, es konnte jedoch kein kristallisiertes Hydrochlorid erhalten werden. Das Reaktionsprodukt wurde daher mit Äther überschichtet und bis zur schwach alkalischen Reaktion 10-proz. Natriumcarbonatlösung zugegeben. Der Ester wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand ging bei 127°/10 mm als schwach gelb gefärbtes Öl über. Der hydrierte Ester ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht und auch in Wasser in nicht unerheblichem Maße löslich.

Benzoylierung des 4-Methylamino-cyclohexylessigsäure-äthylesters und Trennung in die beiden Isomeren: Zwecks Trennung des *cis-trans*-Gemisches des 4-Methylamino-cyclohexylessigsäure-äthylesters wurde das Rohprodukt in 150 ccm Chloroform gelöst, 400 ccm 5-proz. Natronlauge und nach und nach 30 g Benzoylchlorid zugegeben und unter Kühlung tüchtig geschüttelt. Nach Beendigung der Hauptreaktion wurde noch 3 Stdn. geschüttelt und dann die Chloroformlösung abgetrennt. Diese wurde je 2-mal mit 5-proz. Salzsäure, 5-proz. Natronlauge und schließlich mit Wasser durchgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Der zunächst ölige Rückstand wurde bei 0° kristallin. Gesamtausbeute an Benzoylprodukt 86% d. Theorie. Der Rückstand wurde in 100 ccm heißem Alkohol gelöst. Aus diesem kristallisierte der *trans*-Ester beim Abkühlen in farblosen dicken Nadeln aus. Das mehrmals umkristallisierte Produkt hatte den Schmp. 147—148°. Um den *cis*-Ester zu erhalten, wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand in Eis-Kochsalz-Mischung gestellt. Der *cis*-Ester kristallisierte bei längerem Stehenlassen allmählich, wobei jedoch immer ein schmieriger Anteil zurückblieb. Er wurde auf Ton abgepreßt und aus Ligroin umkristallisiert. Das Reinprodukt kristallisierte in kleinen sternförmig angeordneten farblosen Nadeln vom Schmelzintervall 83—87°. Das Verhältnis *cis:trans* war 82:18.

*cis*-Ester: 4.225 mg Sbst.: 10.99 mg CO<sub>2</sub>, 2.91 mg H<sub>2</sub>O. — 12.94 mg Sbst.: 0.505 ccm N (18°, 752 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 71.29, H 8.25, N 4.73. Gef. C 70.94, H 7.71, N 4.70.

*trans*-Ester: 0.0244 g Sbst. in 0.2170 g Campher (Schmp. 177.1°): Δ = 14.3°.

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N. Mol.-Gew. Ber. 303. Gef. 307.

3.886 mg Sbst.: 10.065 mg CO<sub>2</sub>, 2.75 mg H<sub>2</sub>O. — 8.944 mg Sbst.: 0.375 ccm N (19°, 741 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 71.29, H 8.25, N 4.73. Gef. C 70.66, H 7.92, N 4.79.

Verseifung der beiden Ester zu den entsprechenden Carbonsäuren: Je 2 g der Ester wurden mit 10 ccm 10-proz. Natronlauge unter Rückflußkühlung 1/2 Stde. gekocht. Es wurde filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Beim Abkühlen kristallisierten die freien Säuren aus. Sie wurden

aus Wasser umkrystallisiert. Die *cis*-4-[Methylbenzoylamino]-cyclohexylessigsäure krystallisierte in halbmondförmigen farblosen Nadeln vom Schmp. 186—188°, die *trans*-4-[Methylbenzoylamino]-cyclohexylessigsäure in farblosen Oktaedern vom Schmp. 235—236°. Diese beiden Säuren sowie ihre vorher beschriebenen Ester sind in der Literatur noch nicht bekannt.

*cis*-Säure: 6.515 mg Stbst.: 0.305 ccm N (20°, 755.5 mm).

$C_{16}H_{21}O_3N$ . Ber. N 5.10. Gef. N 5.41.

*trans*-Säure: 11.101 mg Stbst.: 0.515 ccm N (20°, 742.5 mm).

$C_{16}H_{21}O_3N$ . Ber. N 5.10. Gef. N 5.28.

Ehe wir den 4-Acetylamino-cyclohexylessigsäure-äthylester mit einem zweiten Ester kondensierten, wurden einige orientierende Essigester-Kondensationen durchgeführt. Für ein glattes Gelingen dieser Kondensationen ist die Beschaffenheit des Kondensationsmittels, in unserem Falle des Natriumalkoholats, von ausschlaggebender Bedeutung. Das Natriumalkoholat wurde für jede Kondensation frisch bereitet, und zwar wurde 1 g Natrium in einer Mischung von 10 ccm über Natrium getrocknetem und destilliertem Xylol und 5 ccm absol. Alkohol unter Durchleiten von völlig trockenem Wasserstoff gelöst und schließlich im Ölbad bis auf 200° erhitzt, wobei das Natriumalkoholat als feiner weißer Staub im Kolben zurückblieb. Es wurde im Wasserstoffstrom erkalten gelassen und im gleichen Kolben sofort anschließend die Kondensation durchgeführt. Als zweite Komponente bei unseren Kondensationen dienten 2-Methylcinchoninsäure<sup>7)</sup> und Chininsäure-äthylester<sup>8)</sup>. Orientierende Essigester-Kondensationen mit Benzoesäure-äthylester<sup>9)</sup> und mit Chininsäure-äthylester<sup>10)</sup> führten zu den in der Literatur angegebenen Ergebnissen.

#### Kondensation von Essigester mit 2-Methyl-cinchoninsäure-äthylester.

9.5 g 2-Methyl-cinchoninsäure-äthylester, 5 g über  $P_2O_5$  destillierter Essigester, 2.8 g Natriumalkoholat und 10 ccm absol. Benzol wurden unter Rückflußkühlung und Rühren unter Quecksilberschluß 18 Stdn. im Ölbad auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 100 ccm Äther, einige Eisstückchen, etwa 50 ccm Wasser und 10 ccm 25-proz. Natronlauge zugefügt, um das bei der Reaktion gebildete gelbe Natriumsalz zu zerlegen. Die gelb gefärbte alkalische Lösung wurde unter Kühlung bis zur kongosäuren Reaktion mit verd. Schwefelsäure versetzt und der sich abscheidende  $\beta$ -Ketonsäure-ester erschöpfend ausgeäthert. Der Äther wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann abdestilliert. Der 2-Methyl-chinoloyl-(4)-essigester blieb als rotorange gefärbtes zähflüssiges Öl in einer Ausbeute von 6 g (52.8% d. Th.) zurück. Der Ester ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

#### Verseifung zum 2-Methyl-4-acetyl-chinolin (I).

3 g des eben beschriebenen  $\beta$ -Ketonsäure-esters wurden mit 14 ccm 25-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad verseift. Unter Abspaltung von  $CO_2$  und Alkohol wurde das gewünschte

<sup>7)</sup> J. Pfitzinger, Journ. prakt. Chem. **56**, 283 [1897]; Journ. prakt. Chem. **66**, 263 [1902]. <sup>8)</sup> A. Kaufmann u. Mitarbb., B. **44**, 2058 [1911]; B. **51**, 116 [1918]

<sup>9)</sup> L. Claisen u. O. Lowmann, B. **20**, 651 [1887].

<sup>10)</sup> P. Rabe, R. Pasternack u. K. Kindler, B. **50**, 148 [1917].



Keton gebildet. Die schwefelsaure Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht und das Keton ausgeäthert. Der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend abdestilliert. Das 2-Methyl-chinolyl-(4)-methylketon wurde aus wenig Äther unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert und in farblosen Nadeln vom Schmp. 68—69° nahezu quantitativ erhalten. Das Keton besitzt bitteren Geschmack und ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

0.0196 g Sbst. in 0.5294 g Campher (Schmp. 175.0°):  $\Delta = 12.5^\circ$ .

$C_{12}H_{11}ON$ . Ber. Mol.-Gew. 185. Gef. Mol.-Gew. 179.

4.590 mg Sbst.: 12.906 mg  $CO_2$ , 2.653 mg  $H_2O$ . — 9.492 mg Sbst.: 0.598 ccm N (21°, 750.5 mm).

$C_{12}H_{11}ON$ . Ber. C 77.80, H 5.94, N 7.56. Gef. C 76.71, H 6.47, N 7.24.

Das salzsaure Salz wurde aus der ätherischen Lösung des Ketons mit ätherischer Salzsäure gefällt. Es wurde in Alkohol gelöst und vorsichtig mit Äther in Form weißer Nadelchen ausgefällt. Schmp. 153°.

Das Pikrat wurde aus der alkohol. Lösung des Ketons mit alkohol. Pikrinsäurelösung gefällt, aus Alkohol umkrystallisiert und in feinen gelben Nadeln vom Schmp. 177—178° erhalten.

4.030 mg Sbst.: 7.687 mg  $CO_2$ , 1.254 mg  $H_2O$ . — 7.366 mg Sbst.: 0.865 ccm N (19.5°, 751 mm).

$C_{18}H_{14}O_8N_4$ . Ber. C 52.20, H 3.38, N 13.5. Gef. C 52.02, H 3.48, N 13.54.

Das Pikrat des *p*-Nitrophenylhydrazons wurde gewonnen, indem das Pikrat in Alkohol gelöst und eine alkoholische Lösung von *p*-Nitrophenylhydrazin zugesetzt wurde. Es krystallisierte in orangegefärbten kugelig angeordneten Nadelchen. Die Substanz ist äußerst schwer löslich und wurde aus sehr viel Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 257° unter Zersetzung.

7.625 mg Sbst.: 1.171 ccm N (19.5°, 751 mm).

$C_{24}H_{18}O_8N_7$ . Ber. N 17.88. Gef. N 17.75.

Kondensation von *cis*-4-Acetylamino-cyclohexylessigsäure-äthylester mit Chininsäure-äthylester.

11.35 g *cis*-Acetylamino-cyclohexylessigsäure-äthylester wurden mit 11.5 g Chininsäure-äthylester, 3.4 g Natriumalkoholat und 10 ccm absol. Benzol 20 Stdn. bei 80° unter Rühren, Rückflußkühlung und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die Masse färbte sich allmählich dunkel rötlichbraun. Nach beendigter Reaktion wurde zu dem Gemisch Äther, etwas Eis, 100 ccm Wasser und 10 ccm 10-proz. Natronlauge zugegeben und unveränderte Ausgangssubstanz ausgeäthert. Unter Eiskühlung wurde die alkalische Lösung bis zur lackmussauren Reaktion mit verd. Schwefelsäure versetzt, wobei sich der 6-Methoxy-chinolyl-(4)-[4-acetylamino-cyclohexyl-(1)]-essigsäure-äthylester ölig abschied. Er wurde in Äther aufgenommen, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich abdestilliert. Gelb gefärbtes zähes Öl von bitterem Geschmack. Ausb. 30% d. Theorie.

Verseifung zum Keton.

Der eben beschriebene  $\beta$ -Ketonsäure-ester wurde mit 30 ccm 25-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückflußkühlung auf dem siedenden Wasserbad verseift. Die Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht und das Keton III ausgeäthert. Es hinterließ nach dem Abdestillieren des vorher getrockneten Äthers als rötlichgelbes zähes Öl von bitterem Geschmack.

Zur Identifizierung des Chininsäure-esters sowie der Ketogruppe wurde das Keton in Alkohol gelöst und die entsprechende Menge alkoholische Pikrinsäurelösung zugegeben. Das Pikrat fiel als hellgelbes feines Krystallmehl aus. Es hatte nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 170°.

8.354 mg Sbst.: 0.895 ccm N (19°, 750 mm).

$C_{26}H_{27}O_{10}N_6$ . Ber. N 12.28. Gef. N 12.36.

Das Pikrat wurde in Alkohol gelöst und mit der erforderlichen Menge einer alkohol. Lösung von *p*-Nitrophenylhydrazin versetzt. Es fiel als bald ein orange gefärbtes Krystallmehl aus, das aus Eisessig umkrystallisiert wurde. Schmp. 252° (Zers.).

4.779 mg Sbst.: 9.559 mg CO<sub>2</sub>, 1.794 mg H<sub>2</sub>O. — 6.035 mg Sbst.: 0.835 ccm N (19°, 750 mm).

$C_{32}H_{32}O_{11}N_8$ . Ber. C 54.60, H 4.54, N 15.90. Gef. C 54.55, H 4.20, N 15.96.

#### 142. Richard Siegfried Hilpert, Alex Hoffmann und Fritz Heinrich Huch (Röntgenographischer Teil: Alex Hoffmann): Untersuchungen über die Natrium-, Lithium- und Kupferferrite und ihre Überführung in Nitride.

[Aus d. Institut für Chem. Technologie d. Techn. Hochschule Braunschweig.]

(Eingegangen am 22. März 1939.)

Die Untersuchung der Ferrite hat sich bisher wesentlich auf die Metaferrite beschränkt, weil sie krystallchemisch am leichtesten zu bearbeiten waren. Zwischen diesen und dem Eisenoxyd sind aber noch Kombinationen vorhanden, welche auffällige Eigenschaften besitzen. So tritt das Maximum der Magnetisierbarkeit in den Spinellreihen nicht bei den Metaferriten, sondern bei höheren Gehalten an Eisenoxyd auf, vorwiegend bei dem Mol.-Verhältnis  $2MeO \cdot 3Fe_2O_3$ . Ferner hat die Untersuchung der Krystalle ergeben, daß hier Variationen innerhalb weiter Konzentrationsbereiche möglich sind, ohne daß eine Änderung des Krystallsystems auftritt. Dagegen fehlen noch Untersuchungen, durch welche das in den Ferriten vorhandene Eisenoxyd durch chemische Umsetzungen charakterisiert wird. Einen solchen Weg fanden wir in der Reaktion der Ferrite mit gasförmigem Ammoniak.

Bei der Einwirkung von Ammoniak auf Eisenoxyd bei 400° tritt, wie wir kürzlich berichtet haben, zunächst nur Reduktion unter Bildung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ein. Bei Steigerung der Temperatur auf 420° geht die Reaktion sofort weiter und führt unter völliger Eliminierung des Sauerstoffs zu dem Nitrid Fe<sub>2</sub>N, das man auch aus dem Metall mit Ammoniak erhalten hat.

Die Reduktion wurde mit Proben von 0.5—1 g durchgeführt. Sie dauerte 2—3 Tage und wurde fortgesetzt, bis eine Gewichtsabnahme nicht mehr festzustellen war. Zur gleichmäßigen Erwärmung des durchströmenden, vorher mit festem Kaliumhydroxyd getrockneten Ammoniakgases wurde in den vorderen Teil des Röhrenofens eine Kupferspirale als Vorwärmer geschaltet. Das andere Ende des Ofens war gegen die Außenluft durch eine Waschflasche mit Wasser abgeschlossen. Es wurde ein mäßig schneller Gasstrom (etwa 20—30 Blasen pro Minute) durch den Ofen geleitet.