

Reinigung der Substanzen: Die für die Messungen benutzten Flüssigkeiten würden zunächst über Calciumchlorid, Natriumsulfat oder Silicagel getrocknet und darauf zweimal über eine Halbmeterkolonne fraktionierend destilliert. Für die Bestimmung der Adsorptionssättigungswerte der *n*-aliphatischen Alkohole wurde als Lösungsmittel techn. Octan benutzt, das aus Fischer-Tropsch-Benzin gewonnen und zwecks voller Befreiung von olefinischen Bestandteilen über einen sulfidischen Kontakt hydriert worden war. Es bestand im wesentlichen aus *n*-Octan neben wenig *n*-Heptan und *n*-Nonan.

Bestimmung des Sättigungswertes für die Systeme Alkohol-Kohlenwasserstoff: 100 g aktives Gel wurden mit 400 g eines Alkohol-Octan-Gemisches geeigneter Zusammensetzung auf der Maschine 1 Stde. geschüttelt, die überstehende Lösung abgegossen und die Konzentrationsänderung bestimmt. Es zeigte sich, daß in allen Fällen bei Gleichgewichtskonzentrationen von 0.5 bis 1 Mol Alkohol/l Lösungsmittel der Sättigungswert erreicht war; zur Kontrolle wurden stets zwei weitere Versuche gemacht, und zwar derart, daß sich immer eine höhere und eine niedrigere Gleichgewichtskonzentration ergaben; waren die adsorbierten Mengen gleich, so galten sie als Sättigungswerte.

Sämtliche Messungen wurden in einem gleichmäßig temperierten Raum von $+20 \pm 1^{\circ}$ durchgeführt.

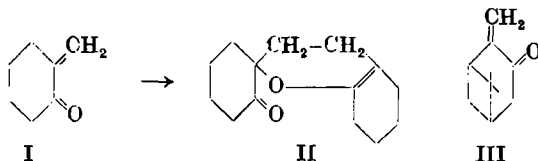
63. Wilhelm Treibs und Manfred Mühlstaedt: Über die Mannich-Basen des Cycloheptanon- und das 1-Methylen-cycloheptanon-(2)

[Aus dem Institut für organ. Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig]

(Eingegangen am 19. Januar 1954)

Aus den Hydrochloriden der Mannich-Basen des Cycloheptanon- wurde durch thermische Zersetzung das 1-Methylen-cycloheptanon-(2) dargestellt, das dimerisiert werden konnte. Die freien Mannich-Basen eignen sich zur Alkylierung des Cycloheptanon-.

Über die Darstellung von Mannich-Basen des Cyclohexanon- berichteten bereits 1920 C. Mannich und K. Braun¹⁾. 1941 erhielten C. Mannich und Ph. Hönig²⁾ durch thermische Zersetzung des [1-Piperidino-methyl]-cyclohexanon-(2)-Hydrochlorids das äußerst unbeständige monomere 1-Methylen-cyclohexanon-(2) (I), das bereits bei Zimmertemperatur kurz nach der Darstellung spontan und exotherm nach Art einer Diensynthese zu II dimerisierte und zuvor von K. Dimroth, K. Resin und H. Zetsch³⁾ überhaupt



nicht monomer gefaßt worden war. Das Pinocarvon (III), ein natürlich vorkommendes *o*-Methylenketon, ist dagegen viel beständiger, polymerisiert

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 1874 [1920].

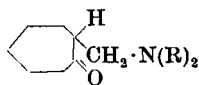
²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 554 [1941].

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1399 [1940].

sich aber nach W. Treibs und H. Schmidt⁴⁾ bei Gegenwart von Sauerstoff, Mineralsäuren, Radikalen und Katalysatoren wie ein Vinyketon zu Hochpolymeren.

Diese ganz verschiedene Beständigkeit beider cyclischer *o*-Methylenketone dürfte darauf beruhen, daß im *o*-Methylen-cyclohexanon der Sechsring beweglich ist, im Pinocarvon aber durch die Brücke festliegt.

Wir untersuchten nunmehr die Beständigkeit sowie die Polymerisationsart weiterer isocyclischer *o*-Methylenketone verschiedener Ringgröße. Zunächst unterwarfen wir das Cycloheptanon, das Suberon, der Mannich-Reaktion, das sich mit Formaldehyd und Dimethylammoniumchlorid bzw. Piperidin-Hydrochlorid erwartungsgemäß zu den Hydrochloriden des 1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanons-(2) (IV) bzw. des 1-[Piperidino-methyl]-cycloheptanons-(2) (V) umsetzte, die beide kristallisiert



IV: R = CH₃

V: R + R = [CH₂]₆

erhalten wurden, jedoch ist II nicht hygroskopisch und daher leichter zu reinigen als I. Durch thermische Destillation der beiden Basenhydrochloride nach C. Mannich und Ph. Hömig⁵⁾ erhielten wir das monomere 1-Methylen-cycloheptanon-(2) (VI), das als Semicarbazon charakterisiert wurde und Kaliumpermanganatlösung augenblicklich entfärbte. Die weiter unten beschriebenen alkylierenden Synthesen mit den Mannich-Basen IV und V dürften genau so über das 1-Methylen-cycloheptanon-(2) (VI) verlaufen wie für analoge Umsetzungen der Mannich-Basen des Cyclohexanons das 1-Methylen-cyclohexanon-(2) als aktive Zwischenverbindung angenommen wird.

Bei der thermischen Zersetzung der beiden quartären Basenhydrochloride wurde neben dem Monomeren in einer Ausbeute von 20–25% eine höher siedende Fraktion erhalten, die nach Siedepunkt, Mol.-Gewicht, Brechung und Verhalten bei der Hydrolyse mit einem zähflüssigen Dimeren VII identisch war, das wir nach verschiedenen mißglückten Versuchen aus frisch destilliertem 1-Methylen-cycloheptanon-(2) durch 4stdg. Erhitzen im Bombenrohr auf 150° in guter Ausbeute erhielten. Bei wesentlich niedrigeren Temperaturen und längeren Erhitzungszeiten wurde zwar auch das Dimere erhalten, aber nur in sehr geringer Menge. Die Beständigkeit des monomeren Ketons VI ist also außerordentlich viel größer als die des 1-Methylen-cyclohexanons-(2) (I) und des Pinocarvons (III).

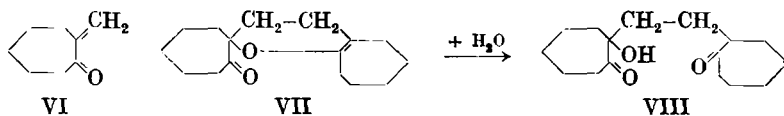
Das Dimere VII gab ein kristallisiertes Semicarbazon, dessen Stickstoffwert aber überraschenderweise einem Disemicarbazon entsprach. Das gleiche war auch bei dem kristallisierten Oxim von VII der Fall. Falls das dimere 1-Methylen-cycloheptanon-(2), wie wir erwarteten, den gleichen chemischen Bau aufwies, wie das dimere 1-Methylen-cyclohexanon-(2), dann mußte bei seiner Überführung in das Semicarbazon, bzw. Oxim, Hydrolyse des cyclischen Enoläthers VII zum Oxy-diketon VIII stattgefunden haben.

Bei der Behandlung des Dimeren VII mit 25-proz. Salzsäure erhielten wir tatsächlich das kristallisierte Oxy-diketon VIII, dessen Disemicarbazon mit

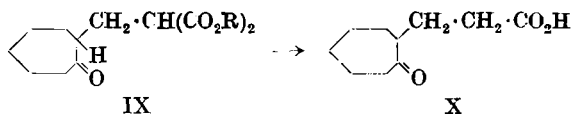
⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 82, 218 [1949].

⁵⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 265, 603 [1927].

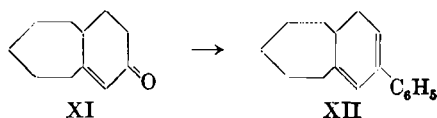
dem aus dem Enoläther VII gewonnenen Semicarbazon nach Schmp. und Mischschmp. identisch war. Damit war die Konstitution des Dimeren VII, aber zugleich auch die des Methylenketons VI aus der Mannich-Base bewiesen.



Aus den Hydrochloriden von IV und V wurden die freien Basen dargestellt. Die Base IV ist beim Liegen und Erhitzen sehr beständig. Nach dem Beispiel von C. Mannich und W. Koch⁶⁾ wurde sie mit Malonester und Natriumäthylat zum Dicarbonsäureester IX umgesetzt, der durch Verseifen und decarboxylierende Destillation in die Cycloheptanon-(2)-[β -propionsäure]- (1) (X) übergeführt wurde, die Ph. A. Plattner⁷⁾ bereits 1946 auf anderem Wege dargestellt hatte.



Das 1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanon-(2) (IV) wurde nach der Arbeitsweise von F. C. Dufeu, F. J. Me. Quillin und R. Robinson⁸⁾ mit Methyljodid in das kristallisierte quartäre Jodmethylat übergeführt, das sich mit Natriumacetessigester zum bicyclischen α,β -ungesättigten Keton XI umsetzen ließ.



Das Keton XI gab eine rotviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion und wurde durch eine krist. Semicarbazon charakterisiert. Es reagierte mit Phenylmagnesiumchlorid zum tertiären Alkohol, der unter spontaner Wasserabspaltung in den Kohlenwasserstoff XII überging.

Einige der beschriebenen Verbindungen sind für weitere Synthesen geeignet, worüber wir in Kürze berichten werden.

Beschreibung der Versuche

1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanon-(2) (IV): 112 g (1 Mol) Cycloheptanon, 75 g 40-proz. Formaldehyd-Lösung (1 Mol) und 81 g Dimethylammoniumchlorid wurden unter lebhaftem Rühren und Durchleiten von Kohlensäure auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Wasser wurde i. Vak. bei 40–60° Badtemperatur

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 803 [1942]. ⁷⁾ Helv. chim. Acta **29**, 730 [1946].

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] **1937**, 53.

abdestilliert, wobei etwa 20 g unverändertes Keton mit übergingen. Im Kolben verblieb das rohe Hydrochlorid als bräunlicher, kristallisierter Rückstand, der an der Luft sofort Wasser anzog.

Aus dem Hydrochlorid wurde die Base I mit wäßriger konz. Lösung von 300 g Kristallsoda in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Durch Fraktionieren des Ätherrückstandes wurde sie als wasserklare Flüssigkeit vom Sdp.₃ 105–108° in einer Ausbeute von 63 g (47% d.Th., ber. auf umgesetztes Suberon) erhalten. Nach mehrmaligem Fraktionieren siedete sie bei 105–107°/2.5 Torr. n_D^{18} 1.4750.

$C_{10}H_{19}ON$ (169.3) Ber. C 70.95 H 11.31 Gef. C 70.87 H 11.05

Das reine krist. Hydrochlorid der Base IV wurde durch Einleiten trockenen Chlorwasserstoffs in die äther. Lösung in Form weißer Kristalle vom Schmp. 127° erhalten.

$C_{10}H_{19}ON \cdot HCl$ (205.7) Ber. C 58.38 H 9.8 N 6.98 Gef. C 58.10 H 9.7 N 6.5

1-[Piperidino-methyl]-cycloheptanon-(2) (V): 56 g Suberon ($\frac{1}{2}$ Mol), 60.5 g Piperidin-Hydrochlorid und 43 g 35-proz. Formaldehyd-Lösung wurden 2 Stdn. unter lebhaftem Rühren und langsamen Durchleiten von Kohlendioxyd auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Wasser wurde wie oben abgedampft. Der Rückstand erstarrte schnell und wurde nach Abkühlen mit Eis mit sehr wenig kaltem Aceton verrührt und abgenutscht. Durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere Kristallisationen erhalten. Die Gesamtmenge des reinen Hydrochlorids der Base V betrug nach dem Trocknen bei 80° 81–93 g (66–76% d.Th.). Die fettig glänzenden Kristallschuppen lösen sich leicht in 96-proz. Alkohol und wenig in Aceton und kaltem Benzol und schmelzen nach Umkristallisieren aus Aceton bei 152°.

$C_{13}H_{23}ON \cdot HCl$ (245.8) Ber. C 63.44 H 9.84 N 5.70 Gef. C 63.10 H 9.68 N 6.00

1-Methylen-cycloheptanon-(2) (VI). – a) Aus dem Hydrochlorid des 1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanons-(2): 21 g rohes Hydrochlorid wurden im Ölbad bei 10^{-3} Torr langsam erhitzt. Bei 130° erfolgte Schmelzen, bei 140° gingen die ersten Tropfen des fast farblosen Zersetzungsproduktes über. Nach 60 Min. langem Erhitzen auf 150 bis 160° war die Zersetzung beendet und auch bei weiterer Steigerung bis 180° ging kein Destillat mehr über. In der mit Eis-Kochsalz oder mit Aceton-Kohlensäureschnee gekühlten Vorlage waren 4 g (30% d.Th.) o-Methylenketon verdichtet, die, sofort bei 10^{-3} Torr destilliert, bei 26–28° übergingen, während im Kolben ein geringer, höhersiedender Anteil zurückblieb. Das frisch destillierte Keton ist eine wasserklare Flüssigkeit, die ähnlich stechend wie das o-Methylen-cyclohexanon riecht und eine Acetonlösung von Kaliumpermanganat augenblicklich entfärbt; n_D^{23} 1.4786.

b) Aus 1-[Piperidino-methyl]-cycloheptanon-(2)-Hydrochlorid: 17 g Hydrochlorid V wurden wie oben bei 1 Torr und 160–180° Ölbadtemperatur zersetzt, wobei 6 g rohes 2-Methylen-cycloheptanon-(1) (70% d.Th.) erhalten wurden. Das Keton siedete von 45–47° (1 Torr). Je nach der Aufbewahrungszeit des rohen Ketons VI verblieb im Kolben das dimere o-Methylen-cycloheptanon VII in einer Menge von 20–25%.

Das Semicarbazon des 1-Methylen-cycloheptanons-(2) scheidet sich fast augenblicklich aus und bildet nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol weiße Blättchen, die bei langsamem Erhitzen von 154–156° schmelzen.

$C_9H_{15}ON_3$ (181.2) Ber. C 59.64 H 8.34 N 23.19 Gef. C 59.44 H 8.48 N 23.13

Dimeres o-Methylen-cycloheptanon (VII): 30 g frisch destilliertes o-Methylen-cycloheptanon (VI) wurden 4 Stdn. im Bombenrohr bei 150° erhitzt. Das dickflüssige gelbliche Reaktionsprodukt wurde mehrmals fraktioniert. Das Dimere siedete von 141 bis 142°/1–1.5 Torr; n_D^{23} 1.5148.

$C_{18}H_{34}O_2$ (248.3) Ber. C 77.38 H 9.74 Gef. C 77.20 H 9.67 Mol.-Gew. 237

Durch Kochen von VII mit Semicarbazid in alkohol. Lösung wurde das Disemicarbazon des Diketoalkohols VIII in Kristallen erhalten, die in heißem Methanol, Äthanol und Isopropanol fast unlöslich waren und nach 1 stdg. Auskochen mit 150 cem Alkohol bei 214–216° (Braunfärbung und Zers.) schmolzen.

$C_{18}H_{32}O_3N_8$ (380.47) Ber. N 22.09 Gef. N 21.97

Nach 7 stdg. Erhitzen des Dimeren VII mit Hydroxylamin in der zur vollständigen Lösg. eben genügenden Menge Alkohol auf 60–65° und 10täg. Aufbewahren im Eis-

schränk schied sich das Dioxim des Diketoalkohols VIII als zunächst schleimiger, dann kristallin werdender, in Methanol und Äthanol leicht löslicher Niederschlag ab. Nach Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Methanol schmolz es bei 162–163° (Braunfärbung und Zers.).

$C_{16}H_{28}O_3N_2$ (296.39) Ber. N 9.45 Gef. N 9.37

Das Disemicarbazon des Diketoalkohols VIII bildet feine Kristalle vom Schmp. 214–216° (Braunfärbung und Zers.), die im Gemisch mit dem Disemicarbazon aus dimerem *o*-Methylen-cycloheptanon keine Schmelzpunkt-Erniedrigung ergeben.

[Cycloheptanonyl-methyl]-malonsäure-diäthylester (IX): Zur Mischung von 34 g (ca. $\frac{1}{5}$ Mol) 1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanon-(2)- und 38.4 g (ca. $\frac{1}{5} \times 1.2$ Mol) Malonsäure-diäthylester wurde in Abständen von je 2 Tagen 4mal die Lösung von je 0.3 g Natrium in 15 ccm absol. Alkohol zugesetzt, wobei reichliche Mengen Dimethylamin abgespalten wurden. Nach 28 Tagen wurde das Reaktionsprodukt mit Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert und neutral gewaschen. Aus dem Ätherrückstand wurde durch mehrmaliges Fraktionieren der farblose, dickflüssige Malonsäure-diäthylester IX vom Sdp._{1.5–2} 180–182° erhalten. n_D^{20} 1.4579.

Cycloheptanon-(2)-[β -propionsäure]-(1) X: Die Lösung von 8 g [Cycloheptanonyl-methyl]-malonsäure-diäthylester (IX) und 7.2 g Kaliumhydroxyd in 60 ccm absol. Alkohol erstarrte bei Zimmertemperatur nach wenigen Minuten zu einem weißen Kristallbrei. Nach Stehenlassen über Nacht und Abdampfen des überschüss. Alkohols i. Vak. wurden die zurückbleibenden weißen Kristalle in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Nach Entfernen des Wassers ebenfalls i. Vak. wurde das verbleibende braune Öl vom Kaliumchlorid durch Aufnehmen in Aceton, Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels abgetrennt. Die rohe Cycloheptanon-(2)-[β -propionsäure]-(1) destillierte bei 145–150° (10⁻² Torr), also etwas höher als die Angabe von Pl. A. Plattner, als hellgelbes Öl.

Das Semicarbazon der Ketosäure X schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wasserhaltigem Methanol bei 192–193°.

$C_{11}H_{19}O_3N_3$ (241.28) Ber. C 54.76 H 7.94 N 17.42 Gef. C 54.75 H 8.17 N 17.33

Das bicyclische α,β -ungesättigte Keton XI: 68 g ($\frac{2}{5}$ Mol) 1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanon-(2) wurden mit 57 g ($\frac{2}{5}$ Mol) Methyljodid unter guter Kühlung vermischt, wobei das Jodmethylat des 1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanons-(2) als feste, weiße Masse erhalten wurde. Das Reaktionsprodukt wurde in 100 ccm absol. Alkohol suspendiert und zur Lösung von 11 g Natrium in 100 ccm absol. Alkohol, die nach Abkühlen mit 62 g Acetessigester versetzt und mit absol. Alkohol auf 400–500 ccm aufgefüllt wurden, gegeben. Nach 10stdg. Kochen unter Rückfluß, wobei lebhaft Trimethylamin entwich, wurde die gelbe Reaktionslösung mit viel Wasser verdünnt und ausgeäthert. Durch Fraktionieren des Ätherrückstandes wurden 46 g (69% d.Th.) Rohketon erhalten, das nach mehrmaligem Fraktionieren bei 124–126°/1 Torr als hellgelbes dünnflüssiges Öl destillierte. n_D^{20} 1.5265.

Das Semicarbazon des Ketons XI schmolz nach mehrfacher Umkristallisieren aus Methanol in der auf 190° vorgewärmten Schmelzpunktapparatur bei 201–202° (Zers.).

$C_{12}H_{19}ON_3$ (221.29) Ber. N 18.99 Gef. N 19.09

Grignard-Umsetzung des Ketons XI zum Kohlenwasserstoff XII: Zur Grignard-Lösg. aus 1.2 g Magnesium und 20 g Brombenzol in 50 ccm absol. Äther ließ man 16.4 g des Ketons XI in 10 ccm absol. Äther rasch eintropfen. In die von außen mit Eis gekühlte Reaktionsmischung wurden 25 g Eis und 20 ccm 15-proz. Salzsäure gegeben. Nach wiederholtem Ausäthern wurde der gelbe, in der Kälte zähe Ätherrückstand (16 g, 46% d.Th.) mehrmals fraktioniert. Der Kohlenwasserstoff XII destillierte bei 175–177°/1.5 Torr als hellgelbes Öl, das die Lösg. von Kaliumpermanganat in kaltem Aceton sofort entfärbte; n_D^{20} 1.6055.

$C_{17}H_{20}$ (224.33) Ber. C 91.01 H 8.98 Gef. C 91.3 H 8.97

Alle Reaktionen, die längeres Erhitzen erfordern, wurden unter Stickstoff ausgeführt.