

78. Substituierte Propargylcarbinole und ihre hypnotische Wirkung¹⁾

von H. Gutmann, O. Isler, G. Ryser, P. Zeller und B. Pellmont

(4. III. 59)

Propargylhalogenide lassen sich in einer metallorganischen Reaktion mit Carbonylverbindungen kondensieren. Es entstehen dabei substituierte Propargylcarbinole. Die Reaktion ist erstmals von ZEILE & MEYER²⁾ beschrieben worden. Sie kondensierten Propargylbromid und Cyclohexanon mittels Zink oder Magnesium und erhielten dabei 1-Propargylcyclohexanol in 25–50% Ausbeute.

Die ersten Anwendungen fand die Reaktion bei der Synthese von Vitamin-A-Zwischenprodukten, wobei durch geeignete Wahl der Bedingungen die Ausbeute auf 70–85% gesteigert werden konnte³⁾; als Carbonylkomponente wurden vor allem α , β -ungesättigte Ketone wie Methylvinylketon oder β -Jonon verwendet. Zur Kondensation sind aber auch Aldehyde geeignet⁴⁾. Die Reaktion ist auch nicht auf die unsubstituierten Propargylhalogenide beschränkt. So wird bei einer Synthese des Vitamin-A-methyläthers β -Jonon mit 6-Methoxy-4-methyl-hex-4-en-2-inylbromid kondensiert⁵⁾.

Das Kondensationsprodukt von Methylvinylketon und Propargylbromid³⁾ erwies sich in der pharmakologischen Prüfung als hypnotisch wirksam. Zur Abgrenzung der Konstitutionsspezifität wurden daraufhin weitere 30 Propargylcarbinole⁶⁾ und eine Reihe von Derivaten dargestellt.

Es zeigte sich dabei, dass in Übereinstimmung mit den Befunden von CELMER & SOLOMONS⁷⁾ in einigen Fällen die Kondensationsprodukte Nebenprodukte mit Allenstruktur enthielten. Diese liessen sich durch Destillation nicht vollständig abtrennen, konnten jedoch auf Grund der starken IR.-Absorptionsbande bei ca. 5,1 μ leicht erkannt werden⁸⁾. Die Acetylen-Allen-Isomerisierung trat vor allem dann ein, wenn mit Zink als Kondensationsmittel und bei erhöhter Temperatur, d. h. unter den Bedingungen der REFORMATSKY-Reaktion, gearbeitet wurde (Methode A, siehe exp. Teil). Versuche von GAUDEMAR⁹⁾ ergaben, dass die Isomerisierung durch Senkung

¹⁾ Vorgetragen am 22. September 1957 anlässlich der Somerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Neuenburg; vgl. *Chimia* **11**, 339 (1957).

²⁾ K. ZEILE & H. MEYER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 356 (1942).

³⁾ W. HUBER & A. BUSINGER (HOFFMANN-LA ROCHE), *Amer. Patent* 2540116 (Priorität 19. August 1946).

⁴⁾ H. B. HENBEST, E. R. H. JONES & I. M. S. WALLS, *J. chem. Soc.* **1949**, 2696.

⁵⁾ O. ISLER (HOFFMANN-LA ROCHE), *Amer. Patent* 2540118 (Priorität 31. Dezember 1946).

⁶⁾ Die hypnotische Wirksamkeit der homologen tertiären Äthinylcarbinole war bekannt, vgl. z. B. D. PAPA, F. J. VILLANI & H. F. GINSBERG, *Arch. Biochem. Biophysics* **33**, 482 (1951); *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4446 (1954).

⁷⁾ W. D. CELMER & I. A. SOLOMONS, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3430 (1953).

⁸⁾ J. H. WOTIZ & D. E. MANCUSO, *J. org. Chemistry* **22**, 207 (1957).

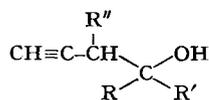
⁹⁾ M. GAUDEMAR, *Ann. Chim. [13]* **1**, 209 (1956).

Tabelle 1

Nr.	R	R'	R''	Me- tho- de ^{a)}	Sdp. ° C/ Torr	n _D /° C	Brutto- formel
1	-CH ₃	-CH ₃	-H	4)			
2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	B	48/13	1,4445/22	C ₇ H ₁₂ O
3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	A ^{b)}	46/13	1,4451/24	C ₈ H ₁₄ O
4	-CH ₃	-CH=CH ₂	-H	C	46/15	1,4558/27	C ₇ H ₁₀ O
5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	B	55/12	1,4500/24	C ₈ H ₁₄ O
6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	B ^{b)}	61/12	1,4532/20	C ₉ H ₁₆ O
7	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	B	45/12	1,4435/24	C ₇ H ₁₂ O
8	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	B	48/12	1,4482/24	C ₈ H ₁₄ O
9	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	B ^{b)}	56/12	1,4510/19	C ₉ H ₁₆ O
10	-CH ₃	-CH $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	-H	A	58/12	1,4640/25	C ₈ H ₁₂ O
11	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-H	B	57/12	1,4509/23	C ₉ H ₁₆ O
12	-CH ₃	-CH=C(CH ₃) ₂	-H	C	66/13	1,4662/24	C ₉ H ₁₄ O
13	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	-H	4)			
14	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	-H	B	93/12	1,4473/23	C ₁₁ H ₂₀ O
15	-CH ₃		-H	4)			
16	-CH ₂ CH ₃		-H	C	46/0,01	1,5310/24	C ₁₂ H ₁₄ O
17	-CH ₃	-CH ₂ Cl	-H	C	28/0,01	1,4717/22	C ₆ H ₉ OCl
18	-CH ₃	-CCl ₃	-H	A	91/10 (Smp. 25-26°)	1,5080/22	C ₆ H ₇ OCl ₃
19	-CH ₂ Cl	-CH ₂ Cl	-H	C	60/1,5	1,5000/21	C ₆ H ₈ OCl ₂
20	-CH ₂ Cl	-CH ₂ CH ₃	-H	C	45/0,05	1,4710/24	C ₇ H ₁₁ OCl
21	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Cl	-H	A	80/ 8	1,4775/20	C ₇ H ₁₁ OCl
22	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Br	-H	A	73/ 2	1,5025/22	C ₇ H ₁₁ OBr
23	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-H	A	55/12	1,4415/25	C ₇ H ₁₂ O ₂
24	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-H	B	72/12	1,4521/22	C ₈ H ₁₄ O ₂

a) Siehe exp. Teil

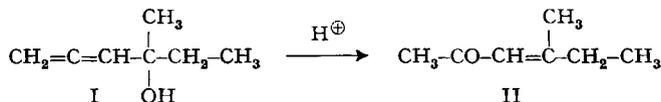
b) Mit 1-Methyl-propinylbromid anstelle von Propargylbromid



Analyse						Pharmakologie			
Ber.			Gef.			min. hypnot. Dosis g/kg	50-proz. Letal-dosis g/kg	hypno-tische Breite	Beur-teilung
% C	% H	% Hal.	% C	% H	% Hal.				
						~ 0,7	> 1	> 1,4	(+)
74,95	10,78		74,80	10,86		0,35	> 1	> 2,9	++
76,14	11,18		75,95	11,22		~ 0,4	< 1	< 2,5	(+)
76,32	9,15		75,97	9,28		0,4	1	2,5	++
76,14	11,18		76,01	11,07		~ 0,25	0,9	~ 3,8	++
77,09	11,50		77,13	11,78		~ 0,3	0,5	~ 1,7	(+)
74,95	10,78		75,07	10,82		0,25	~ 0,4	~ 1,6	(+)
76,14	11,18		76,11	11,05		0,25	~ 0,4	~ 1,6	(+)
77,09	11,50		76,90	11,61		~ 0,4	1	~ 2,5	+(+)
77,37	9,74		77,33	9,79		0,5	> 1	> 2	+
77,09	11,50		77,49	11,61		~ 0,7	~ 1	~ 1,4	(+)
78,21	10,21		78,06	9,92		~ 0,8	> 1	> 1,3	(+)
						> 1	> 1		0
78,51	11,98		78,72	11,72		> 1	> 1		0
						> 1	> 1		0
82,72	8,10		82,92	8,12		> 1	> 1		0
		26,74			27,02	~ 0,4	1	~ 2,5	++
35,76	3,50	52,79	35,86	3,45	52,22	~ 0,2	~ 0,4	~ 2	+(+)
43,14	4,83	42,45	43,20	4,86	42,03	0,1	0,3	3	+++
		24,18			23,92	~ 0,3	~ 0,8	~ 2,7	++
		24,18			23,44	~ 0,2	~ 0,75	~ 3,75	++(+)
		41,83			41,15	~ 0,4	> 1	> 2,5	++
65,59	9,44		65,58	9,52		0,8	> 1	> 1,25	(+)
67,57	9,93		67,31	10,01		~ 0,9	> 1	> 1,1	(+)
			Methylparafinol			~ 0,45	> 1	> 2,2	++

der Temperatur hintangehalten werden kann. Bei Verwendung von Magnesium als Kondensationsmittel ist die Isomerisierung ebenfalls erschwert, vor allem, wenn zuerst das Propargylmagnesiumbromid¹⁰⁾ hergestellt (Methode C) und dieses dann mit der Carbonylverbindung kondensiert wird¹¹⁾. Meistens gelingt es schon, Allenfreie Produkte zu erhalten, wenn man das Gemisch von Propargylbromid und Carbonylverbindung mit dem amalgamierten Magnesium reagieren lässt (Methode B)¹²⁾.

Im Falle der Kondensation von Propargylbromid mit Methyläthylketon wurde die Allenverbindung näher untersucht. Es handelt sich dabei um das 3-Methyl-hexa-4,5-dien-3-ol (I). Dieses geht in saurem Milieu in das isomere Keton II über¹³⁾. Dieser Übergang tritt sehr leicht ein, z. B. schon in Gegenwart von Natriumhydrogensulfid.



Für präparative Zwecke wurde das Gemisch von Propargyl- und Propadienyl-carbinol mit verdünnter Schwefelsäure verrührt und das gebildete Keton als Semicarbazon vom unveränderten Propargylcarbinol abgetrennt. Die Struktur des Ketons II wurde durch sein UV.-Spektrum und seine Hydrierbarkeit zum 4-Methyl-2-hexanon bewiesen.

Pharmakologische Wirkung. Die Resultate der pharmakologischen Prüfung sind in den Tabellen zusammengestellt. Sie wurden an Kaninchen bei oraler Verabreichung gewonnen. Die minimal hypnotische Dosis¹⁴⁾ ist diejenige Dosis, bei der die Tiere Bauch-Seitenlage einnehmen und eine ihrem Körper erteilte unnatürliche Lage nur noch träge korrigieren. Dividiert man die 50-proz. Letaldosis durch die minimal hypnotische Dosis, so erhält man die hypnotische Breite, welche einen Anhaltspunkt für die therapeutische Breite gibt. Diese ist in Wirklichkeit viel grösser, weil ihrer Berechnung die gerade noch wirksame Dosis zugrunde liegt und nicht die minimal hypnotische Dosis, die schon einer recht deutlichen Wirksamkeit entspricht. Die letzte Kolonne enthält eine allgemeine Beurteilung, die die Resultate der drei anderen Kolonnen und weitere nicht aufgeführte Resultate zusammenfasst. Die Vergleichsbasis für unsere Untersuchungen bildete das im Handel befindliche Methylparafinol (3-Methyl-pentin-3-ol), das die Beurteilung ++ erhält (Tab. 1).

Die in Tab. 1 und 2 aufgeführten Carbinole sind mit einer Ausnahme tertiär und unterscheiden sich nur in den Substituenten R, R' und R''. Alle Carbinole, die eine

¹⁰⁾ C. PRÉVOST, M. GAUDEMAR & J. HONIGBERG, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **230**, 1186 (1950).

¹¹⁾ Bei der Kondensation von 2,2,6-Trimethylcyclohexanon mit Propargylbromid liess sich die Allen-Bildung auch nach dieser Methode nicht vermeiden. Das Propargylcarbinol musste daher über das Silbersalz gereinigt werden.

¹²⁾ Vgl. W. J. HUMPHLETT (EASTMAN KODAK), Amer. Patent 2726269 (Priorität 11. Sept. 1951).

¹³⁾ Für diese Isomerisierung sind zwei Reaktionsmechanismen denkbar: a) anionotrope Umlagerung nach Art der Allyl-Umlagerung, b) Hydratisierung der Allen-Gruppierung zum Keton und gleichzeitige oder nachfolgende Abspaltung der β -ständigen Hydroxygruppe. Vgl. F. GAUDEMAR-BARDONE, Ann. Chim. [13] **3**, 52 (1958), die ein weiteres Beispiel dieser Reaktion veröffentlicht hat.

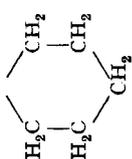
¹⁴⁾ Definition der Intensität der hypnotischen Wirkung siehe B. PELLMONT, A. STUDER & R. JÜRGENS, Schweiz. med. Wschr. **85**, 350 (1955).

Tabelle 2. *Alicyclische Propargylcarbinole*

Nr.	Formel	Methode ^{a)}	Sdp. °C/ Torr	n _D ²⁰	Bruttoformel	Analyse				Pharmakologie				
						Ber.		Gef.		50-proz. Letaldosis g/kg	hyp. not. Dosis g/kg	hyp. not. Breite	Beurteilung	
						% C	% H	% C	% H					
25		B	67/12	1,4792/23	C ₈ H ₁₂ O	77,37	9,74	77,18	9,53	~0,3	~1	~3,3	++	
26		2)								~0,25	~0,4	~1,6	(+)	
27		B	57/0,1	1,4930/23	C ₁₀ H ₁₆ O	78,89	10,59	79,09	10,46	~0,8	> 1	> 1,25	(+)	
28		B	38/0,1	1,4849/22	C ₁₀ H ₁₆ O	78,89	10,59	78,78	10,50	~0,15	~0,4	~2,7	++	
29		C	98/15	1,4820/25	C ₁₂ H ₂₀ O	79,94	11,18	79,82	11,14	~0,8	1	~1,25	(+)	
30		A	56/0,2	1,4932/23	C ₈ H ₁₁ OCl					22,36	0,25	0,5	2	+(+)
31		A	54/0,1	1,5027/24	C ₉ H ₁₃ OCl					20,54	~0,3	0,5	~1,7	(+)

a) Siehe exp. Teil

Tabelle 3. *Allyl- und Brompropargyl-carbinole*

Nr.	R	R'	Sdp. ° C/ Torr	n _D /° C	Brutto- formel	Analyse				Pharmakologie			
						Ber.		Gef.		min. hypnot. Dosis g/kg	50-proz. Letal- dosis g/kg	hypnot. Breite	Beur- teilung
						% C	% H	% C	% H				
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \quad \text{R}' \end{array}$ <i>Allylcarbinole</i>													
32	-CH ₃	-CH ₃	110/730	1,4256/22	C ₈ H ₁₂ O	71,95	12,08	71,80	11,93	~ 0,5	> 1	> 2	+
33	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	37/12	1,4346/24	C ₇ H ₁₄ O	73,63	12,36	73,66	12,37	~ 0,4	> 1	> 2,5	++
34	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	48/12	1,4438/23	C ₈ H ₁₆ O	74,94	12,58	75,09	12,83	~ 0,5	> 1	> 2	+
$\text{BrC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \quad \text{R}' \end{array}$ <i>Brompropargyl-carbinole</i>													
35	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	86/12	1,4955/21	C ₇ H ₁₁ OBr	44,00	5,81	44,25	6,02	0,25	0,6	2,4	++
36			65/0,5 (Smp. 31-33°)	1,5259/23	C ₉ H ₁₃ OBr	49,79	6,04	49,85	6,09	> 1	> 1		0

günstige Beurteilung erhielten (++ und mehr), weisen ein Molekulargewicht zwischen 110 und 200 auf. Gute Wirksamkeit ist somit an eine bestimmte Molekelgröße gebunden. Weiterhin fällt auf, dass die aus Halogenketonen hervorgegangenen Carbinole 17–22 den entsprechenden halogenfreien (1 und 2) mindestens ebenbürtig, z. T. jedoch deutlich überlegen sind. Die in Tab. 2 zusammengefassten alicyclischen Verbindungen bieten gegenüber den offenkettigen Analogen der Tab. 1 keine Vorteile.

Die Abwandlung des Propargylrestes (Partialhydrierung, Bromierung) führte nicht zu wirksameren Verbindungen (Tab. 3). Die Carbamate und Allophanate der Tab. 4 wurden in der Absicht hergestellt, die flüssigen Carbinole in feste Derivate überzuführen. Diese Derivate erwiesen sich aber als unbrauchbar, da sie entweder zu toxisch (Carbamate) oder unwirksam waren (Allophanate).

Tabelle 4. Carbamate und Allophanate

Nr.	R	R'	R''	Smp. ^{a)} °C	Bruttoformel	% N		Pharmakologie			
						Ber.	Gef.	min. hypnot. Dosis g/kg	50-proz. Letaldosis g/kg	hypnot. Breite	Beurteilung
$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{R}}{\overset{\text{R}''}{\text{C}}}-\underset{\text{R}'}{\text{C}}-\text{OOC}-\text{N}(\text{R}'')$											
37	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	33–34	C ₈ H ₁₃ O ₂ N	9,03	8,87	~ 0,2	~ 0,15	~ 0,75	(+)
38	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	b)	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N	7,64	7,59	~ 0,4	~ 0,4	~ 1	(+)
39	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	75–76	C ₉ H ₁₆ O ₂ N	8,28	8,18	~ 0,1	~ 0,15	~ 1,5	(+)
40	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \end{array}$		-H	124–125	C ₉ H ₁₃ O ₂ N	8,38	8,38	~ 0,2	~ 0,4	~ 2	+
41	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$		-H	98–99	C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N	7,73	7,78	~ 0,15	~ 0,15	~ 1	(+)
$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{R}}{\overset{\text{R}''}{\text{C}}}-\underset{\text{R}'}{\text{C}}-\text{OOC}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$											
42	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		120–121	C ₉ H ₁₄ O ₃ N ₂	14,13	14,50	> 0,5	0,5	< 1	0
43	-CH ₂ Cl	-CH ₂ Cl		150–151,5	C ₉ H ₁₀ O ₃ N ₂ Cl ₂	11,07	11,06	1	> 1	> 1	(+)
44	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \end{array}$			147–148	C ₁₀ H ₁₄ O ₃ N ₂	13,33	13,38	> 1	> 1		0
45	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$			161–162	C ₁₁ H ₁₆ O ₃ N ₂	12,49	12,49	> 1	> 1		0
<p>a) Nicht korrigiert b) Sdp. 96°/16 Torr, n_D²³ = 1,4521</p>											

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass einige der halogenfreien Carbinole (z. B. **2**, **5** und **25**) etwa dem Methylparafinöl entsprechen. Von zwei chlorhaltigen Präparaten (**19** und **21**) wird es jedoch deutlich übertroffen. Die beste Verbindung, das 1-Chlor-2-chlormethyl-pent-4-in-2-ol (**19**) ist bei günstiger hypnotischer Breite spezifisch sehr gut wirksam und stellt ein ausgezeichnetes Hypnotikum mit relativ raschem Wirkungseintritt dar.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschriften

Propargylcarbinole (Tab. 1 und 2). Diese wurden nach einer der folgenden Vorschriften dargestellt.

A) In einen Rührkolben gibt man $1\frac{1}{2}$ -2 Mol Zinkstaub (je nach Qualität) und lässt aus einem Tropftrichter ca. $\frac{1}{10}$ der Mischung von 1 Mol Carbonylverbindung, 1 Mol Propargylbromid, 300 ml abs. Äther und 100 ml abs. Benzol zufließen. Durch Zugabe von etwas Jod und leichtes Erwärmen wird die Reaktion in Gang gebracht, worauf der Rest der Mischung unter Rühren (und bei grösseren Ansätzen Kühlen mit Eiswasser) so zufließen gelassen wird, dass das Reaktionsgemisch unter Rückfluss kocht. Nach beendeter Zugabe (ca. $\frac{1}{2}$ Std.) rührt man noch 10-15 Min. ohne Kühlung weiter und giesst auf so viel eiskalte verd. Schwefelsäure, dass das Gemisch kongosauer reagiert. Das Produkt wird in Äther aufgenommen, mit Kochsalzlösung gewaschen und nach dem Abdampfen des Äthers im Vakuum fraktioniert.

B) In einen Rührkolben gibt man 2 Mol Magnesiumspäne und 0,1 g HgCl_2 und lässt ca. $\frac{1}{10}$ der Mischung von 1 Mol Carbonylverbindung, 1-1,1 Mol Propargylbromid, 300 ml abs. Äther und 100 ml abs. Benzol zufließen. Nachdem die Reaktion in Gang gekommen ist, wird der Rest der Mischung wie bei A) zufließen gelassen. Aufarbeitung wie bei A).

C) In einem Rührkolben werden 1,25 Mol Magnesiumspäne und 0,3 g HgCl_2 mit 75 ml abs. Äther überdeckt. Man lässt von einem Gemisch von 1,25 Mol Propargylbromid und 350 ml abs. Äther 10 ml zufließen, wonach die Reaktion rasch in Gang kommt. Sobald der Kolbeninhalt unter Rückfluss kocht, kühlt man auf -10° ab und tropft das restliche Propargylbromid bei -10° bis -5° zu (ca. $\frac{1}{2}$ Std.). Man rührt noch $\frac{1}{4}$ Std. bei der gleichen Temperatur nach und tropft dann eine Mischung von 1 Mol Carbonylverbindung und 300 ml abs. Benzol in ca. $\frac{1}{2}$ Std. so zu, dass die Temperatur bei 0° bleibt. Man rührt $\frac{1}{4}$ Std. ohne Kühlung nach und giesst auf eiskalte verd. Schwefelsäure. Aufarbeitung wie bei A).

Allylcarbinole (Tab. 3). 0,2 Mol Propargylcarbinol werden in 100 ml Petroläther (Siedebereich $60-80^\circ$) mit 3 g LINDLAR-Katalysator¹⁵) und 1 ml Chinolin bis zur Aufnahme von 0,2 Mol H_2 geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird fraktioniert.

Brompropargylcarbinole (Tab. 3). Hergestellt nach der Vorschrift von STRAUS, KOLLEK & HEYN¹⁶).

Carbamate (Tab. 4). Hergestellt nach der Methode des D.R.P. 254472¹⁷).

Allophanate (Tab. 4). Hergestellt durch 1- bis 2-wöchiges Stehenlassen mit überschüssiger ätherischer Cyansäurelösung¹⁸).

Spezielle Vorschriften

Dimethylcarbaminsäureester (**38**) des 3-Methyl-hex-5-in-3-ols. 56 g 3-Methyl-hex-5-in-3-ol (**2**) wurden in 200 ml Pyridin mit 130 g Dimethylcarbaminsäurechlorid 8 Std. gekocht, dann auf Eiswasser gegossen, ausgeäthert und mit Wasser neutral gewaschen. Zweimalige Fraktionierung des Ätherextraktes ergab 21,4 g gelbliches Öl.

1-Propargyl-2,2,6-trimethyl-cyclohexanol (**29**). Das nach der Methode C gewonnene Carbinol enthielt auf Grund des IR.-Spektrums noch 15-20% Allen-Verbindung. Um diese zu entfernen, wurden 10 g Produkt mit einer Lösung von 40 g Silbernitrat in 100 ml Wasser $1\frac{1}{2}$ Std. geschüttelt, wobei sich das Silbersalz der Propargyl-Verbindung ausschied. Dieses wurde abgenutscht,

¹⁵) H. LINDLAR, Helv. **35**, 446 (1952).

¹⁶) F. STRAUS, L. KOLLEK & W. HEYN, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 1868 (1930).

¹⁷) Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **11**, 948 (1912-1914). Ein besseres Verfahren wurde von W. M. McLAMORE, S. Y. P'AN & A. BAVLEY publiziert: J. org. Chemistry **20**, 1379 (1955).

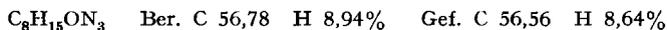
¹⁸) F. ZOBRIST & H. SCHINZ, Helv. **35**, 2385 (1952).

mit Wasser und Äther gewaschen und in 200 ml Wasser suspendiert. Durch Verrühren mit 60 g Natriumcyanid wurde das Silbersalz zerlegt. Das dabei abgeschiedene Öl wurde ausgeäthert und mit Wasser gewaschen. Der Ätherextrakt ergab bei der Destillation 6 g reines Propargylcarbinol **29**.

3-Methyl-hexa-4, 5-dien-3-ol (I). Das nach Methode A aus Methyläthylketon und Propargylbromid gewonnene Carbinol enthält ca. 10% Allen-Verbindung I, die sich in den höhersiedenden Anteilen der Fraktionierung anreichert. 328 g dieser Nachläufe wurden in 1000 ml Äther mit einer Lösung von 1300 g Silbernitrat in 2200 ml Wasser in 3 Portionen geschüttelt. Die Ätherschicht wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und fraktioniert. Man erhielt 84 g Destillat vom Siedebereich 41–50°/14 Torr. Das IR.-Spektrum wies im 6μ -Gebiet zwei starke Banden auf; ein Teil des Propadienylcarbinols war also unter dem Einfluss der frei gewordenen Salpetersäure in das α, β -ungesättigte Keton übergegangen¹⁹). Um dieses zu entfernen, wurde das Produkt mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazidacetat über Nacht stehengelassen. Beim Verdünnen mit Wasser fiel das Semicarbazon aus. Das Filtrat wurde zwischen Wasser und Petroläther verteilt und der Petroläther mit Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Fraktionierung des Petrolätherextraktes ergab 11,5 g einer Fraktion, die bei 50–52°/13 Torr siedete, $n_D^{20} = 1,4604$.

Das IR.-Spektrum wies zwischen 4 und $6,5\mu$ nur die starke Allen-Valenzschwingungsbande bei $5,07\mu$ (1972 cm^{-1}) auf. Wurde das Produkt 6 Std. mit 40-proz. NaHSO_3 -Lösung (pH ca. 3,5) geschüttelt, so traten neben der Allen-Bande wieder die Banden für α, β -ungesättigtes Keton auf ($5,93$ und $6,17\mu$).

4-Methyl-hex-3-en-2-on (II). – a) Das bei der Reinigung von I erhaltene Semicarbazon (44 g) wurde zweimal aus verd. Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 30 g farblose Blättchen vom Smp. 158–160°²⁰).



Die 30 g Semicarbazon wurden mit 60 g Phtalsäureanhydrid vermischt und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit Kochsalz gesättigt und ausgeäthert. Die Fraktionierung des Ätherextraktes ergab 11,6 g farbloses Öl vom Sdp. 42°/14 Torr, $n_D^{20} = 1,4486$, UV.-Maximum (in Alkohol) bei $236\frac{1}{2} m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 347$).

Mit einer methanolischen Lösung von Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid bildete sich sowohl aus dem Semicarbazon als auch aus dem daraus freigesetzten Keton dasselbe rote 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 145–147°.

b) Das durch Zinkcondensation (Methode A) erhaltene Gemisch der Carbinole **2** und I wurde über Nacht mit der 10fachen Menge 3-n. Schwefelsäure verrührt, wodurch das Carbinol I in das Keton II überging¹⁹). Nach Sättigen mit Kochsalz wurde in Petroläther (Siedebereich 30–45°) aufgenommen und neutral gewaschen. Das durch Fraktionieren des Petrolätherextraktes erhaltene Destillat vom Siedebereich 40–50°/12 Torr wurde über Nacht mit methanolischer Semicarbazidacetat-Lösung stehengelassen, mit Petroläther verdünnt und mit ges. Pottaschelösung und ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen. Der Petroläther wurde abgedampft und das unveränderte Carbinol im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand lieferte beim Umkristallisieren das Semicarbazon vom Smp. 157–159°.

4-Methyl-2-hexanon aus II. 650 mg 4-Methyl-hex-3-en-2-on (II) wurden in 5 ml Alkohol mittels eines Palladium/Kohle-Katalysators hydriert, wobei 1 Äqu. H_2 aufgenommen wurde. Die vom Katalysator befreite Lösung (10 ml) wurde mit 90 ml Wasser verdünnt und nacheinander mit 870 mg krist. Natriumacetat und 650 mg Semicarbazid-hydrochlorid versetzt. Nach einigem Stehen begann das Semicarbazon auszukristallisieren. Es wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Farblose Kristalle, Smp. 126–129°. Keine Depression mit dem Semicarbazon (Smp. 126–129°) von authentischem 4-Methyl-2-hexanon²¹).

Die aus den beiden Semicarbazon-Mustern mit methanolischer Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung bereiteten 2,4-Dinitrophenylhydrazone²²) schmolzen bei 53–55° (orangefarbene Blättchen) und gaben im Gemisch keine Smp.-Depression.

¹⁹) Das Propargylcarbinol **2** ist gegen verdünnte Mineralsäuren in der Kälte beständig.

²⁰) Dieser Befund steht im Widerspruch mit den Angaben von H. SUIDA & H. PÖLL, Mh. Chem. **48**, 188 (1927), die für das Semicarbazon ihres 4-Methyl-hex-3-en-2-ons den Smp. 87° finden.

²¹) Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 352 (1944).

²²) Vgl. M.-C. CHIANG, J. Chinese chem. Soc. **18**, 65 (1951); Chem. Abstr. **46**, 4472d (1952).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. WALDMANN) ausgeführt. Die IR.-Spektren hat Dr. L. H. CHOPARD-DIT-JEAN in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) mit einem PERKIN-ELMER-Doppelstrahl-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, aufgenommen.

SUMMARY

Thirty tertiary propargylic carbinols have been prepared by condensing propargyl bromide with ketones. Some of them showed better hypnotic activity than 3-methylpentyn-3-ol. The best compound of the series was 1-chloro-2-chloromethylpent-4-yn-2-ol which proved to be a very effective hypnotic with a favourable therapeutic index.

Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co AG., Basel

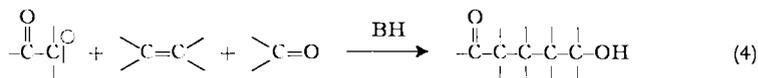
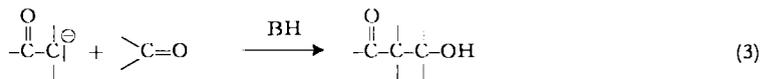
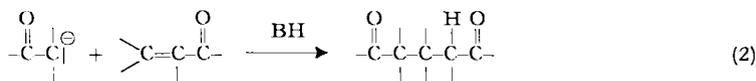
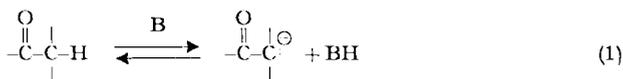
79. Versuche zur basenkatalysierten Bicyclisierung von *trans*-2-Carbäthoxy-6-dodecen-11-on-säure-äthylester

von C. A. Grob und R. Moesch

Herrn Prof. Dr. PAUL KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(11. III. 59)

Die MICHAEL-Reaktion, bei welcher eine aktivierte Methylenkomponente unter dem Einfluss einer Base als Enolat-Ion (1) an eine α,β -ungesättigte Carbonylkomponente addiert wird (2), kann als vinyloges Gegenstück der gewöhnlichen Aldol-Reaktion (3) betrachtet werden. Der wesentliche Unterschied dieser beiden Reaktionen besteht darin, dass in letzterem Fall die Übertragung der negativen Ladung des Enolat-Ions auf die Carbonylgruppe direkt erfolgt, während sie bei der MICHAEL-Reaktion durch die konjugierte olefinische Doppelbindung vermittelt wird.



Es ist nun ein dritter Fall (4) vorstellbar, bei welchem die olefinische Doppelbindung und die Carbonylgruppe des Elektronen-Akzeptors nicht wie bei der MICHAEL-Reaktion konjugiert, sondern voneinander isoliert sind, und zwar entweder in verschiedenen Molekeln oder in ein und derselben Molekel.