

H. J. Roth, Ch. Schwenke und P. Anagnostu

Zur Bromierung des 1-(1-Hydroxy-2-oxo-cyclohexyl)-2-(2-oxo-cyclohexyl)-äthans

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

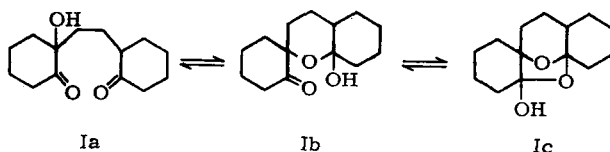
(Eingegangen am 26. September 1968)

Die Bromierung der Titelverbindung (I) führt unter verschiedenen Bedingungen zu 2 ring-ketten-tautomeren Dibromderivaten (II und III), 2 stereomeren Monobromderivaten (IV und V), sowie einem Oxydationsprodukt (VI).

Bromination of 1-(1-Hydroxy-2-oxo-cyclohexyl)-2-(2-oxo-cyclohexyl)-ethane

Bromination of the title compound (I) under various conditions yields two ring-tautomeric dibromo compounds (II and III), two stereoisomeric monobromo compounds (IV and V) and one oxidized product (VI).

Das durch Acetolyse von 2-Piperidinomethyl-cyclohexanon über 2-Methylen-cyclohexanon und dessen Dimerisierungsprodukt durch Wasseranlagerung leicht zugängliche Hydroxydiketon [1-(1-Hydroxy-2-oxo-cyclohexyl)-2-(2-oxocyclohexyl)-äthan]¹⁾ liegt in kristallisiertem Zustand in der Form Ic vor. In Lösung kann sich das Gleichgewicht $Ia \rightleftharpoons Ib \rightleftharpoons Ic$ einstellen:



In einer früheren Mitt.¹⁾ wurde über einen orientierenden Bromierungsversuch von I berichtet, der zum Dibromderivat II führte. In der vorliegenden Arbeit werden weitere Bromierungsprodukte beschrieben, die unter verschiedenen Bedingungen entstehen.

Wird I in äthanolischer Lösung durch Zusatz einer Brom-Eisessigsäurelösung bei etwa 40° bromiert, so entsteht in der Hauptsache ein Dibromderivat $C_{14}H_{20}Br_2O_3$ (II) vom Schmp. 139° und als Nebenprodukte zwei isomere Monobromderivate $C_{14}H_{21}BrO_3$ (IV und V) vom Schmp. 112° bzw. 112–113°, die sich in ihren Rf-Werten unterscheiden.

Wird I in methanolischer Lösung auf analoge Weise behandelt, so fällt als Hauptprodukt ein Dibromderivat $C_{14}H_{20}Br_2O_3$ (III) vom Schmp. 99° an, daneben das

¹⁾ H. J. Roth und G. Dvorak, Arch. Pharmaz. 296, 510 (1963).

Dibromderivat II und die Monobromderivate IV und V. Wird I in Eisessig gelöst, durch Wasserzusatz wieder in fein verteilter Form ausgeschieden und dann bei etwa 40° mit Brom-Eisessiglösung behandelt, so fällt zu etwa 30% ein Oxydationsprodukt $C_{14}H_{22}O_4$ vom Schmp. 248° (VI) und daneben zu etwa 47% das Monobromderivat V an. Die unter verschiedenen Bedingungen bei der Bromierung erhaltenen Reaktionsprodukte sind in Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1
Bromierungsprodukte des Ketals I

	Ausbeute	Formel Nr.	Summen- formel	Schmp.	Ausbeute	
I $\xrightarrow[\text{Äthanol, 40°}]{Br_2/CH_3COOH}$	70,7%	II	$C_{14}H_{20}Br_2O_3$	139°	25%	$\xleftarrow[\text{Methanol, 40°}]{Br_2/CH_3COOH}$ I
		III	$C_{14}H_{20}Br_2O_3$	99°	33%	
	~ 10%	IV	$C_{14}H_{21}BrO_3$	112°	11%	
	~ 10%	V	$C_{14}H_{21}BrO_3$	112–113°	~ 5%	
		VI	$C_{14}H_{22}O_4$	248°		
I $\xrightarrow[H_2O/40-50°]{Br_2/CH_3COOH}$	46,8%					
	~ 30%					

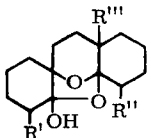
Die in KBr gemessenen IR-Spektren der Verbindungen II bis VI zeigen die in Tabelle 2 zusammengestellten Schlüsselbanden:

Tabelle 2
OH- und C=O-Banden der IR-Spektren von II bis VI

Formel-Nr.	Banden bei 3 μ	Banden bei 6 μ	Abb. Nr.
II	sehr scharfe Bande bei 2,92 μ	keine	1
III	sehr schwache Bande bei 2,95 μ	intensive, scharfe Bande bei 5,79 μ	4
IV	sehr intensive und scharfe Bande bei 2,98 μ	keine	2
V	sehr intensive Bande bei 2,98 μ	keine	3
VI	äußerst intensive Bande bei 2,94 μ	keine	—

Auf Grund der IR-Spektren und Summenformeln lassen sich folgende Aussagen über die möglichen Konstitutionsformeln von II bis VI machen:

II: Das Dibromprodukt $C_{14}H_{20}Br_2O_3$ besitzt in kristallisiertem Zustand keine Carbonylbande. Die Lage und Intensität der OH-Bande bei $2,92 \mu$ spricht für die Anwesenheit einer halbketalischen OH-Gruppe. Demnach kommen für II die Konstitutionsformeln A, B und C in Frage, unter der Voraussetzung, daß bei der Bromierung keine Ringveränderungen eingetreten sind.

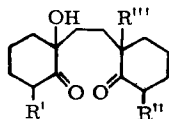


II A: $R' = R'' = Br; R''' = H.$

II B: $R' = R''' = Br; R'' = H.$

II C: $R'' = R''' = Br; R' = H.$

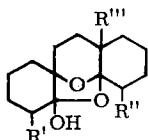
III: Auf Grund des IR-Spektrums besitzt das kristalline Dibromprodukt $C_{14}H_{20}Br_2O_3$ zwei $O=C-C-Br$ -Gruppen und eine tertiäre OH-Gruppe. Mögliche Konstitutionen sind III A und B:



III A: $R' = R''' = Br; R'' = H.$

III B: $R' = R'' = Br; R''' = H.$

IV und V: Die Monobromprodukte $C_{14}H_{21}BrO_3$ besitzen in kristallisiertem Zustand keine Carbonylbande. Die Intensität und Lage der OH-Bande, sowie die Ähnlichkeit der gesamten Spektren mit dem IR-Spektrum des Ketals I deutet — abgesehen von der Bromsubstitution eines H-Atoms — auf eine unveränderte Konstitution. In Frage kommen die Konstitutionen A, B und C:



IV u. V A: $R' = Br; R'' = R''' = H.$

IV u. V B: $R'' = Br; R' = R''' = H.$

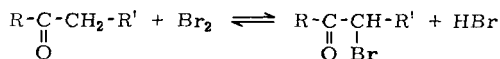
IV u. V C: $R''' = Br; R' = R'' = H.$

VI: Das Oxydationsprodukt $C_{14}H_{22}O_4$ besitzt in kristallisiertem Zustand keine Carbonylgruppe. Die auffallende Intensität der OH-Bande deutet auf 2 gleichwertige halbketalartige OH-Gruppen in der Molekel. Auf seine Konstitution wird in einer folgenden Mitt. eingegangen²⁾.

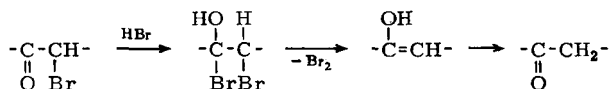
²⁾ s. H. J. Roth, G. Schwenke und P. Anagnostu, Arch. Pharmaz., im Druck.

Versucht man, die 4 Bromprodukte II, III, IV und V in die 2,4-Dinitrophenylhydrazone überzuführen, so tritt in allen Fällen Entbromierung ein. Die Monobromprodukte IV und V liefern je 2 isomere Bis-2,4-dinitrophenylhydrazone vom Schmp. 122—124° und 237—240°. Das letztere ist identisch mit dem Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon von I. Damit ist gezeigt, daß bei der Bromierung von I zu den Monobromderivaten IV und V keine Ringverengung eintritt. Das Dibromprodukt III liefert ein Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 122—124°, das mit dem voranstehend beschriebenen vom gleichen Schmp. identisch ist. Somit darf man annehmen, daß im Dibromderivat III ebenfalls kein veränderter Ring enthalten ist. Das Dibromderivat II ergibt ein Mono-2,4-dinitrophenylhydrazon, das keine Rückschlüsse auf die Art der erhaltenen Ringe zuläßt.

Um die Konstitution der 4 Bromierungsprodukte von I zu untersuchen, wurden die einzelnen Verbindungen mit Bromwasserstoff behandelt. Wie *Kröhnke und Timmler*³⁾ gezeigt haben, besteht bei der Bromierung das folgende Gleichgewicht:



Dieses Gleichgewicht, das normalerweise rechts liegt, kann durch Zugabe von HBr nach links verschoben werden, wodurch Enthalo-genierung oder mit einer Wanderung des Broms verbundene Umlagerungen eintreten, die auf einer Reduktion durch HBr mit nachfolgender Rebromierung an einer anderen Position der gleichen Molekel beruhen. Die Enthalo-genierung soll in der Weise verlaufen, daß HBr unter Aufrichtung der CO-Doppelbindung angelagert wird und anschließend Bromabspaltung erfolgt:



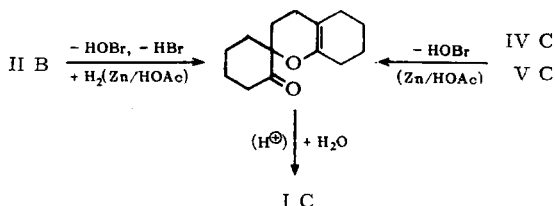
Die Entbromierung kann hiernach nicht eintreten, wenn das Brom an einem der Carbonylgruppe benachbarten, tertiären C-Atom sitzt. Es sollte daher möglich sein, durch die Behandlung mit HBr zu Aussagen über die Stellung der Brom-Atome zu

³⁾ F. *Kröhnke* und H. *Timmler*, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 615 (1936).

kommen. Die experimentelle Untersuchung dieser Überlegungen ergab folgendes: Die Monobromderivate IV und V bleiben qualitativ und quantitativ unverändert. Es muß sich also um Bromketone handeln, bei denen das Brom an einem tertiären C-Atom sitzt. Dieser Befund schließt die Formeln IVA bzw. VA und IVB bzw. VB aus und spricht für IV C bzw. VC.

Das Dibromprodukt III geht bei der Behandlung mit HBr in das Dibromprodukt II über. Das letztere bleibt unter den gleichen Bedingungen qualitativ unverändert. Beim Übergang von III nach II handelt es sich aber um eine durch HBr katalysierte Ketalisierung. Da II durch HBr-Einwirkung auch in Gegenwart von Bromakzeptoren nicht verändert wird, scheidet die Formel IIA aus, bei der eine Wanderung eines Bromatoms vom sekundären zum tertiären C-Atom zu erwarten wäre. Von den beiden Formeln IIB und IIC besitzt IIB die größere Wahrscheinlichkeit, da bei der Bromierung einer Verbindung mit zwei Carbonylgruppen eher ein Dibromderivat zu erwarten ist, in dem je ein Brom in Nachbarstellung zu den beiden Carbonylgruppen eintritt und weniger ein solches, bei dem beide Bromatome einer Carbonylgruppe benachbart sind.

Behandelt man die 4 Bromprodukte II bis V mit Zink/Eisessig zum Zwecke der Entbromierung, so erhält man aus II, IV und V je eine ölige Substanz, die mit Semicarbazid in ein Bissemicarbazon verwandelt werden kann. Die 3 erhaltenen Bissemicarbazone sind identisch. Das Dibromprodukt III liefert kein einheitliches Produkt. Bei den isolierten Bissemicarbazonen handelt es sich um das Bissemicarbazon von I. Es ist deshalb anzunehmen, daß durch die Einwirkung von Zink in Eisessig aus den Monobromderivaten IV und V Br und OH abgespalten werden. Das Dibromderivat II erfährt außerdem noch eine reduktive Eliminierung des zweiten Bromatoms. Auf diesem Wege sollte jeweils dimeres Methylencyclohexanon entstehen, das unter den Bedingungen der Aufarbeitung Wasser anlagert und dadurch in I übergeht, wofür auch das IR-Spektrum spricht. Behandelt man die erhaltenen Öle mit Mineralsäure, so tritt Ketalisierung zu IC ein:



Faßt man alle geschilderten Fakten zusammen, so dürfte es sich bei den 4 Bromierungsprodukten um folgende Verbindungen handeln:

Bromierungsprodukt	Konstitution	Bezeichnung
Dibromderivat 139°	II B	11-Hydroxy-4,12-dibrom-10,16-dioxa-tetracyclo-[1,6,7,0 ^{1,11} · 0 ^{4,9}]-hexadecan
Dibromderivat 99°	III A	1-(1-Hydroxy-2-oxo-3-brom-cyclohexyl)-2-(1-brom-2-oxo-cyclohexyl)-äthan
Monobromderivate 112° und 112—113°	IV/V C	11-Hydroxy-4-brom-10,16-dioxa-tetracyclo-[1,6,7,0 ^{1,11} · 0 ^{4,9}]-hexadecan

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, danken wir für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben

Alle Schmp. sind im Linströmblock ermittelt und unkorrigiert angegeben. — Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Beckman-IR-5-Gerät in KBr. — Zur DC wurde die Desaga Grundausrüstung Plattengröße 20 × 20 cm und die aufsteigende Methode verwendet. Fließmittel: Benzol + Cyclohexan = 90 + 10. Als stationäre Phase diente Kieselgel G (Merck).

Detektion: Durch Besprühen mit Vanillin-Schwefelsäure und $\frac{1}{2}$ Std. Erhitzen im Trockenschrank bei 120°.

1-(1-Hydroxy-2-oxo-cyclohexyl)-2-(2-oxo-cyclohexyl)-äthan (I)

Darstellung siehe ¹⁾.

11-Hydroxy-4,12-dibrom-10,16-dioxa-tetracyclo-[1,6,7,0^{1,11} · 0^{4,9}]-hexadecan (Dibromprodukt „139°“) (II)

12 g I (0,05 Mol) werden mit 50 ml Äthanol verrieben und bei 40° zunächst tropfenweise, dann pipettenweise unter ständigem Rühren mit einer Lösung von 1 T. Brom in 3 T. Eisessig bis zur bleibenden rot-gelben Färbung bromiert. Nach 8 bis 10 Min. scheiden sich aus der klargewordenen Lösung 8,9 g Bromierungsprodukt II aus. Nach dem Stehenlassen der äthanol. Lösung kristallisieren weitere 4 bis 5 g II aus. Ausbeute: 70,7%. Farblose Kristalle, leicht löslich in Chloroform, schwerer löslich in Äthanol, Methanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 139° (Äthanol).

C₁₄H₂₀Br₂O₃ (396,1)

Ber.: C 42,44

H 5,09

Br 40,35

Gef.: C 42,58

H 5,01

Br 40,60

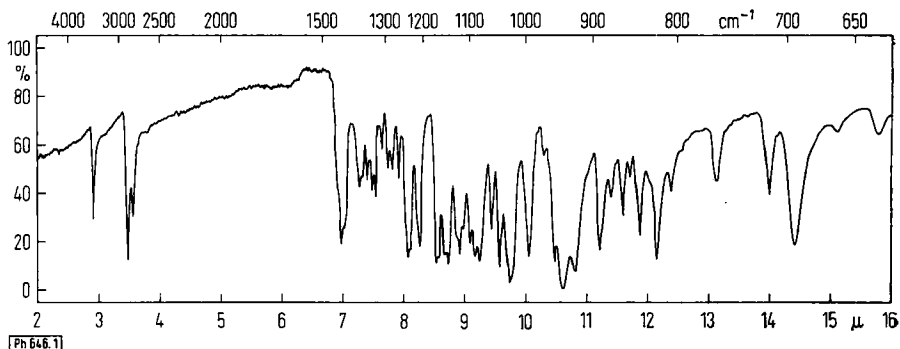


Abb. 1. IR-Spektrum von II

11-Hydroxy-4-brom-10,16-dioxa-tetracyclo-[1,6,7,0^{1,11}·0^{4,9}]-hexadecan
(Monobromderivat „112^o“) (IV)

Nach der Abtrennung von II (s. oben) wird die äthanol. Lösung mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und 12 Std. stengelassen, wonach das ausgefallene ölige Produkt zu einer kristallinen Masse erstarrt. Die Kristalle werden abgetrennt und aus Äthanol fraktioniert kristallisiert:

1. Fraktion: 1,0 g II.
2. Fraktion: 2,1 g; laut IR-Spektrum und anschließender Verseifung Mischkristallisiert aus IV und V.
3. Fraktion: Nach Zusatz von 2 ml verd. HCl kristallisieren 1,5 g IV aus (= 9,8%).

IV: Farblose, stark glänzende Kristalle, schwer löslich in Äthanol, Methanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 112° (Äthanol/H₂O).

C₁₄H₂₁BrO₃ (317,2)

Ber.: C 53,01

H 6,67

Br 25,20

Gef.: C 53,20

H 6,71

Br 25,32

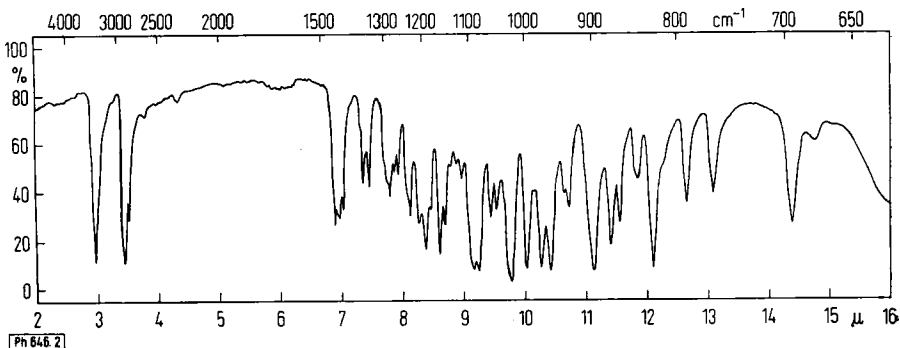


Abb. 2. IR-Spektrum von IV

11-Hydroxy-4-brom-10,16-dioxa-tetracyclo-[1,6,7,0^{1,11}·0^{4,9}]-hexadecan
(Monobromderivat „112—113⁰⁰“) (V)

6 g I (0,025 Mol) werden in 60 ml Eisessig gelöst und zum Sieden erhitzt. Durch Zugabe von 80 ml kaltem Wasser wird I in feinverteilter Form gefällt. Die Temperatur wird bei 40 bis 50° gehalten. Man versetzt pipettenweise mit einer Brom-Eisessiglösung (1 : 3) und gibt sukzessive weitere 80 ml Wasser zu. Es wird bromiert, bis die Lösung eine rot-gelbe Farbe beibehält, erneut mit 80 ml Wasser versetzt und von den ausgeschiedenen Kristallen abgetrennt. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser wird aus Äthanol umkristallisiert. Dabei bleiben ungefähr 2,0 g VI als unlöslicher Bestandteil zurück. Aus der äthanolischen Lösung erhält man 3,67 g feine Nadeln, die abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert werden, wobei sich die Kristallform geringfügig ändert. Ausbeute: 46,8%. Flache, längliche, farblose Blättchen. Leicht löslich in Methanol, Äthanol, Chloroform, unlöslich in Wasser. Schmp. 112—113° (Äthanol).

$C_{14}H_{21}BrO_3$ (317,2)

Ber.: C 53,01

H 6,67

Br 25,20

Gef.: C 53,26

H 6,63

Br 25,10

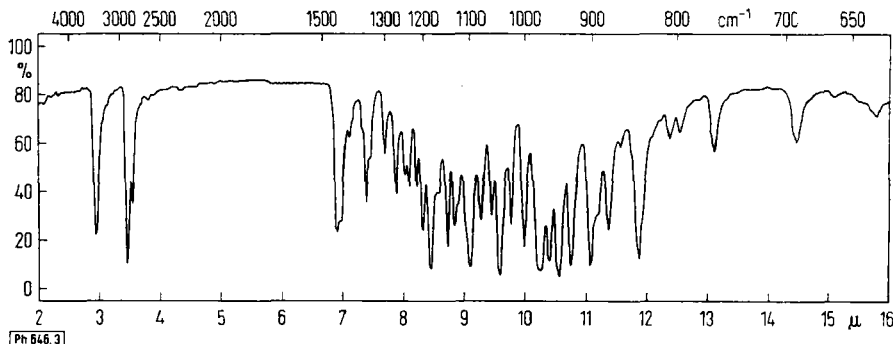


Abb. 3. IR-Spektrum von V

1-(1-Hydroxy-2-oxo-3-brom-cyclohexyl)-2-(1-brom-2-oxo-cyclohexyl)-
äthan (Dibromderivat „99⁰⁰“) (III)

6 g I (0,025 Mol) werden in 60 ml Methanol gelöst und bei 40° mit etwa 20 ml einer Lösung von 1 T. Brom in 3 T. Eisessig zuerst tropfenweise, dann pipettenweise versetzt. Nach etwa 6 Min. wird kein Brom mehr verbraucht und aus der rot-gelb gefärbten Lösung fallen 2,8 g III aus. Es wird von der methanol. Lösung abgetrennt und nach Waschen mit Wasser aus Dioxan umkristallisiert. Nach dem Stehenlassen der methanol. Lösung kristallisieren weitere 0,4 bis 0,5 g III aus. Ausbeute: 33,3%.

Farblose Kristalle, leicht löslich in Chloroform, schwerer löslich in Äthanol und Dioxan, ziemlich schwer löslich in Methanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 99° (Methanol).

$C_{14}H_{20}Br_2O_3$ (396,1)

Ber.: C 42,44

H 5,09

Br 40,35

Gef.: C 42,53

H 5,20

Br 39,91

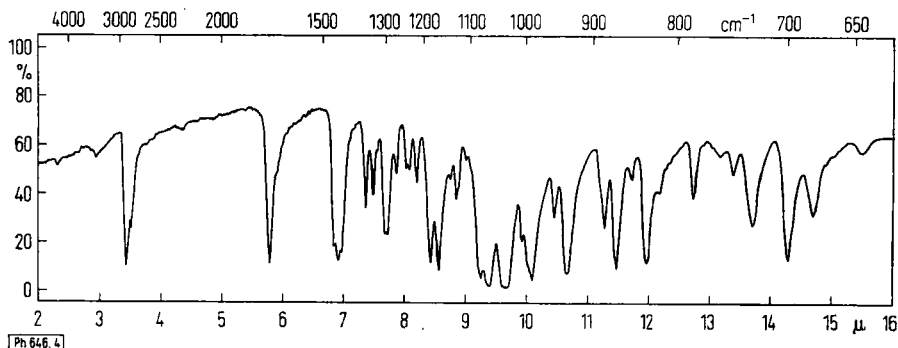
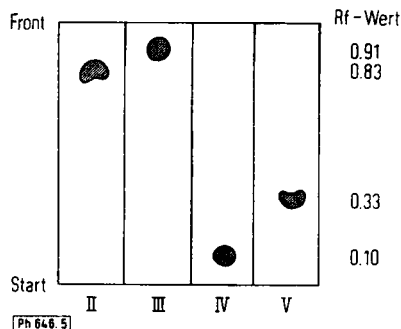
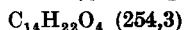


Abb. 4. IR-Spektrum von III

Abb. 5
Dünnschichtchromatogramm
der Bromierungsprodukte

Oxydationsprodukt von I (VI)

6 g I (0,025 Mol) werden wie bei der Herstellung von V behandelt. Die aus wäßriger Lösung ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert (= VI). Der unlösliche Rückstand beträgt 1,92 g. Die Kristalle werden mehrfach mit Äthanol und Chloroform ausgekocht und aus Pyridin umkristallisiert. Ausbeute: 30%. Schmp. 248,5° (Pyridin).



Ber.: C 66,11

H 8,72

Gef.: C 66,09

H 8,75

2,4-Dinitrophenylhydrazon aus II

200 mg II werden in 5 ml aldehydfreiem Äthanol gelöst und mit 10 ml einer phosphorsäuren, äthanol. 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt. Bei Raumtemperatur fällt sofort ein dunkelroter Niederschlag aus. Das abfiltrierte Produkt wird mit insgesamt 150 ml einer 20proz. Schwefelsäure und anschließend mit Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschen. Anschließend wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 186 mg = 53,4%. Dunkelrote Kristalle, löslich in Chloroform und Äthanol. Schmp. 83–85° (sintert ab 60°).



Ber.: C 57,27

H 6,44

N 12,19

Gef.: C 57,64

H 6,34

N 12,30

2,4-Dinitrophenylhydrazon aus III

300 mg III werden in 5 ml aldehydfreiem Äthanol gelöst, mit 16 ml einer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit 100 ml einer 20proz. Schwefelsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 264 mg = 35,4 %. Gelborange Nadeln, löslich in heißem Äthanol und Chloroform. Schmp. 122—124°.

$C_{26}H_{30}N_8O_9$ (598,5)	Ber.: C 52,17	H 5,05	N 18,70
	Gef.: C 51,88	H 4,91	N 18,56

2,4-Dinitrophenylhydrazone aus IV und V

300 mg IV bzw. V werden in 20 ml aldehydfreiem Äthanol gelöst und bei 60° mit der 1,5fachen Menge einer phosphorsäuren, äthanol. 2,5-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt. Nach 2 Std. filtriert man den Niederschlag ab, wäscht den Filterkuchen zunächst mit 2 n H_2SO_4 bis das Filtrat klar bleibt, dann mit Wasser bis zur Neutralreaktion. Es wurde versucht, das Rohprodukt aus abs. Äthanol umzukristallisieren, wobei nur ein Teil in Lösung ging (A). Der in Äthanol ungelöste Teil wurde aus heißem Dioxan umkristallisiert (B).

- A) Ausbeute: 180 mg aus Äthanol. Orangefarbene Nadeln, leicht löslich in Äthanol und Chloroform. Schmp. 122—124°.
- B) Ausbeute: 142 mg aus Dioxan. Rote Kristalle, löslich in heißem Dioxan, unlöslich in Äthanol und Methanol. Schmp. 237—240°.

$C_{26}H_{30}N_8O_9$ (598,5)	Ber.: C 52,17	H 5,05	N 18,72
A) aus Äthanol	Gef.: C 51,98	H 4,80	N 18,56
B) aus Dioxan	Gef.: C 52,00	H 4,92	N 18,67

Behandlung der Bromprodukte II bis V mit Bromwasserstoff

Je 100 mg a) II, b) III, c) IV und d) V wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 10 ml einer 48,6proz. Bromwasserstofflösung versetzt. Anschließend wurden die 4 Reaktionslösungen einzeln in einer Schüttelapparatur 3 Std. geschüttelt. Für die Aufarbeitung goß man die Lösungen in je 30 ml Wasser, neutralisierte mit festem Natriumhydrogencarbonat und extrahierte mit je 150 ml Chloroform. Die organische Phase wurde jeweils mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Man erhielt aus

- a) 90 mg farblose Kristalle vom Schmp. 139° (unverändertes II);
- b) 84 mg farblose Kristalle vom Schmp. 139°. Nach Mischschmp. mit der unter a) erhaltenen Substanz identisch mit II;
- c) 96 mg farblose Kristallblättchen vom Schmp. 112° (unverändertes IV);
- d) 96 mg farblose Kristallblättchen vom Schmp. 112—113° (unverändertes V).

Enthalogenierung von II und III mit Zink/Eisessig

0,8 g II bzw. III wurden in 45 ml Äthanol aufgenommen, mit 10 g aktiviertem Zink*) und 25 ml Eisessig versetzt und 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das zunächst trübe Reaktionsgemisch wurde während der Reaktionszeit immer heller, und zuletzt entstand eine klare Lösung. Die heiße Reaktionslösung wurde von dem zurückgebliebenen Zink ab-

*) Aktivierung des Zinks: 30 g Zinkspäne wurden mit 100 ml konz. H_2SO_4 und 5 ml konz. HNO_3 15 Min. im Wasserbad erwärmt, dann das Säuregemisch abdekantiert, der Rückstand mit 300 ml Wasser und Aceton gewaschen und im Hochvak. getrocknet.

filtriert und mit 175 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die so erhaltene organisch-wäßrige Phase wurde viermal mit je 75 ml Chloroform extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit einer gesättigten Natriumchloridlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel abgesaugt. Erhalten wurden 680 mg gelbes Öl. Kristallisierungsversuche blieben ohne Erfolg.

Semicarbazon: 222 mg des erhaltenen, öligen Produktes wurden in 40 ml Äthanol gelöst und mit einem Gemisch von 300 mg Semicarbazidhydrochlorid und 500 mg Natriumacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Wasserbad erwärmt bis eine klare Lösung entstand. Eine Ausfällung des Semicarbazons durch Zufügen von Wasser gelang nicht. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 150 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Zurück blieben 362 mg helles Öl, welches durch Anspritzen mit Methanol kristallisierte. Erhalten wurden 185 mg kristalline Substanz, die zweimal aus Methanol umkristallisiert wurde.

Farblose Kristalle, löslich in Methanol, Äthanol, unlöslich in Benzin, Äther und Methylchlorid. Schmp. 235–236°.

$C_{16}H_{28}N_6O_3$ (352,4)

Ber.: C 54,50

H 8,00

Gef.: C 54,89

H 7,89

Enthalogenierung von IV und V mit Zink/Eisessig

Ein Gemisch aus 1 g IV bzw. V, 10 g aktiviertem Zink und 25 ml Eisessig wurde 2 Std. am Rückfluß gekocht. Nach Erkalten der Reaktionslösung wurden 50 ml Wasser zugefügt und anschließend dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und zum Teil eingedampft, die zurückgebliebenen 75 ml wurden mit 150 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und nochmals mit 200 ml Chloroform extrahiert. Nach Neutralwaschen und Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft. Zurück blieben 650 mg hellgelbes Öl, das nicht kristallisierte.

Semicarbazon: 500 mg des erhaltenen öligen Produktes wurden in 35 ml Äthanol aufgenommen und mit 500 mg Semicarbazidhydrochlorid sowie 750 mg Natriumacetat versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Erwärmen am Rückfluß erhielt man eine klare Lösung, die über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen wurde. Der ausgefallene, kristalline Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Erhalten wurden 362 mg kristalline Substanz. Farblose Kristalle, löslich in Methanol, Äthanol, unlöslich in Benzin, Äther und Methylchlorid. Schmp. 236–237°.

Die Mischschmp. mit den voranstehend beschriebenen Semicarbazonen ergaben keine Depression. Sie sind laut Mischschmp. identisch mit dem Semicarbazon von I.

Enthalogenierung von II, III, IV und V, Wasseranlagerung und Ketalisierung zu I

Die Bromierungsprodukte II bis V wurden in der voranstehend beschriebenen Weise mit Zn/HOAc enthalogeniert und die erhaltenen Öle einzeln in wenig 70proz. Äthanol gelöst, mit einigen Tr. 20proz. H_2SO_4 versetzt und bis zur Lösung geschüttelt. Nach längerem Stehen bei Raumtemp. kristallisierte jeweils I c aus. Mischschmp. mit I c: jeweils 149–152°.