

K.-H. Boltze und H.-D. Dell
unter Mitarbeit von K. Doersing

1-Phenyl-dimethylcyclohexanole(1) und deren Aminoalkyläther

6. Mitt.: Über methylsubstituierte Cyclohexanderivate¹⁾

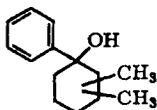
Aus der Chemischen Abteilung der Troponwerke, Köln-Mülheim

(Eingegangen am 26. Oktober 1967)

Es wird über die Synthese der sechs stellungsisomeren 1-Phenyl-dimethylcyclohexanole(1) berichtet. Diese sind mit guten Ausbeuten in n-Alkylaminoäther überführbar, während iso-Alkylaminoäther nur in Form von Gemischen instabiler Isomere erhältlich sind. Von den Aminoäthern sind diejenigen, welche sich von symmetrisch substituierten Cyclohexanolen ableiten, pharmakodynamisch am interessantesten.

The synthesis of the six position-isomers of 1-phenyl-dimethylcyclohexanol-(1) is reported. These can be transformed into the corresponding straight chain alkylaminoethers in good yields, while the branched chain alkylaminoethers are obtained as mixtures of unstable isomers only. Pharmacologically most interesting are those aminoethers derived from cyclohexanols with symmetrically arranged substituents.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen von Aminoäthern, welche sich von alkylsubstituierten 1-Aryl-cyclohexanolen(1) ableiten²⁾, fanden wir eine Reihe pharmakodynamisch interessanter Derivate. Die sich vom Dihydroisophonon [3,3,5-Trimethylcyclohexen(2)-on(1)] ableitenden Verbindungen besitzen unterschiedliche Stabilität, je nach Substitution am Phenylring³⁾. Als vergleichsweise stabiler und hinsichtlich ihres pharmakologischen Verhaltens interessanter erwiesen sich die Aminoalkyläther vom 1-Aryldimethylcyclohexanol-(1)²⁾. Von den entsprechenden stellungsisomeren 1-Phenyl-Derivaten gibt es, wenn von Verbindungen mit geminaler Gruppierung abgesehen wird, folgende sechs Vertreter:



CH ₃ in Stellung 2,3: I	2,6: IV
2,4: II	3,4: V
2,5: III	3,5: VI

¹⁾ 5. Mitt.: H.-D. Dell, *Angew. Chem.* 80, 46 (1968). *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 68 (1968).

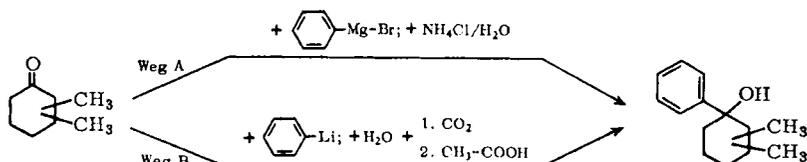
²⁾ K.-H. Boltze und H.-D. Dell, *Arzneimittelforsch.*, im Druck.

³⁾ K.-H. Boltze und H.-D. Dell, *Liebigs Ann. Chem.*, in Vorbereitung.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese dieser Carbinole, ihre Umsetzung zu Aminoalkyläthern und deren Eigenschaften.

Über Darstellung und Stereochemie von alkylsubstituierten Cyclohexanolen ist mehrfach berichtet worden⁴⁾. Nach NMR-Untersuchungen von *E. W. Garbisch jr.* und *D. B. Patterson*⁵⁾ nimmt die Phenylgruppe an substituierten Cyclohexanen bevorzugt die äquatoriale Lage ein. Von den synthetisierten Carbinolen sind je zwei Stereomere zu erwarten, von denen jeweils eine Form stabiler ist und umgesetzt werden kann, während das instabile Isomer unter Dehydratation in das Olefin überführt wird³⁾.

Von den 6 möglichen 1-Phenyl-dimethylcyclohexanolen(1) I—VI sind bisher nur das 2,6-Dimethyl-Derivat IV von *Carlin* und *Landerl*⁶⁾ sowie das 3,5-Dimethyl-Derivat VI von uns²⁾ beschrieben worden. Wir erhielten das 2,5-Dimethyl-Derivat III durch Umsetzen des 1,4-Dimethylcyclohexanon(2) mit überschüssigem Phenylmagnesiumbromid in 85proz. Ausbeute. Verwendung äquiv. Mengen Phenylmagnesiumbromid führt zu geringeren Ausbeuten. Dagegen konnte das 3,4-Dimethyl-Derivat V nicht in analoger Weise dargestellt werden. Trotz schonender Aufarbeitung wurde statt des erwarteten Carbinols das entsprechende Olefin erhalten (Analyse, IR-Spektrum, Br₂-Verbrauch). Es handelt sich dabei nicht um eine thermisch eingeleitete Dehydratation, wie sie z. B. beim 1-p-Tolyl-3,3,5-trimethylcyclohexanol(1)²⁾ festgestellt wurde. Die Synthese von V mittels Phenyl-Lithium in Analogie zu 7) führt nach Modifikation der Aufarbeitung zum Carbinol in 77proz. Ausbeute. Die Carbinole sind also nach folgendem Schema darstellbar:



⁴⁾ S. z. B.: *A. Skita*, Liebigs Ann. Chem. 427, 258, 275 (1922), Ber. dtsh. Chem. Ges. 56, 2234 (1923).

H. E. Ungnade und *A. D. McLaren*, J. Amer. chem. Soc. 66, 118 (1944); *H. E. Ungnade* und *D. V. Nighlingale*, J. Amer. chem. Soc. 66, 1218 (1944); *W. Hüchel* und *M. Hanack*, Liebigs Ann. Chem. 616, 18(1958); *W. Hüchel*, *M. Maier*, *E. Jordan* und *W. Seeger*, ibid. 616, 46 (1958); *D. H. R. Barton*, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027; *G. Chiurdoglu*, *A. Cardon* und *W. Maschelein*, Bull. Soc. Chim. Belg. 68, 388 (1959).

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 85, 3228 (1963).

⁶⁾ *R. B. Carlin* und *H. P. Landerl*, J. Amer. chem. Soc. 75, 3969 (1953): Daten: Sdp_{1,5} 118—119; n_D²⁰ 1,5320.

⁷⁾ *R. B. Carlin*, J. Amer. chem. Soc. 67, 928 (1945).

Tabelle 1

1-Phenyl-x,y-dimethyl-cyclohexanole(1)

CH ₃ - Stellg. x y		Nr.	Sdp./Torr bzw. Schmp.	n _D ²⁰	Ausb. %	C ₁₄ H ₂₀ O (204,3)		λ _{max} nm (log ε)	
						Ber.:			
						C 82,30	H 9,87		
2	3	I	93—96/0,2	1,5480	61	Gef.: 82,64	Gef.: 9,72	250 (3,08)	206 (4,10)
2	4	II	85/0,02	1,5252	59	82,10	9,67	251	208
2	5	III	98/0,7	1,5330	85	82,07	9,64	248 (2,97)	207–9 (3,96)
2	6	IV	108—112/2 ⁶)	1,5320	87	82,14	9,78	252 (2,87)	210 (3,97)
3	4	V	103—104/0,07	1,5367	77	82,49	9,94	252 (3,08)	207–9 (3,94)
3	5	VIa	117—118		75	82,13	9,63	258 (2,35)	209 (3,95)
		VIb	90/0,05	1,5292	15	82,48	9,67	246 (3,06)	206 (3,99)

Die UV-Absorptionsspektren der stellungsisomeren Carbinole I—VI haben übereinstimmend ein Maximum im Bereich von 248—258 nm (log ε etwa 3,0) und eines im Bereich von 206—209 nm (log ε etwa 4,0). Damit tritt gegenüber 1-Phenylcyclohexanol eine Vergrößerung der log-ε-Werte um etwa 0,5 und für das zweite Absorptionsmaximum eine Verschiebung ins Kürzerwellige ein. *Carlin* und *Landerl*⁶⁾ hatten einen starken Anstieg der log ε-Werte und ein Maximum bei 250 nm (log ε ~ 4,1) für das zugehörige Olefin gefunden. Dieselbe Feststellung konnten wir bei 1-Phenyl-dimethylcyclohexenen machen. Diese besitzen jedoch, im Gegensatz zu 1-Phenylcyclohexen, außer dem Maximum bei 248—255 nm noch ein ausgeprägtes Maximum bei 206—210 nm, welches in mehreren Fällen etwas schwächer als das langwellige ist. Auch Substituenten am Phenylring verändern diese Maxima nicht wesentlich; so zeigt von 1-Phenyl-3,5-dimethylcyclohexen [λ_{max} (log ε) 248 nm (4,08), 207 nm (4,18) das p-OCH₃-Derivat [λ_{max} (log ε) 255 nm (4,20), 210 nm (4,16) wie das p-OCH(CH₃)₂-Derivat²⁾ [λ_{max} (log ε) 255 nm (4,22), 210 nm (4,20)] ein dem Grundkörper in etwa entsprechendes Spektrum.

In Abb. 1 sind als allg. Beispiel die UV-Spektren des 1-Phenyl-3,4-dimethylcyclohexanols (V) und das daraus durch Dehydratation mit Oxalsäure⁶⁾ sowie bei der Grignard-Darstellungsmethode erhältlichen Olefins dargestellt.

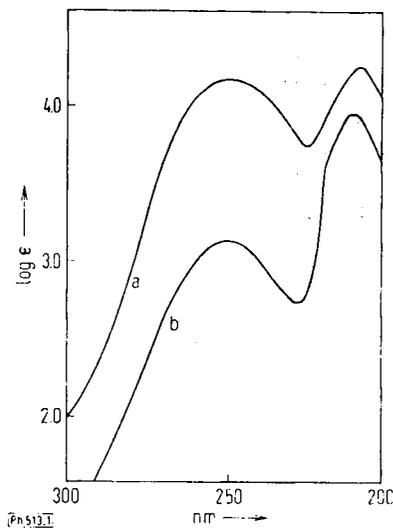


Abb. 1

UV-Absorptionsspektren (in Methanol)

- a) 1-Phenyl-3,4-dimethylcyclohexen
- b) 1-Phenyl-3,4-dimethylcyclohexanol

Da die Aminoalkyläther alkylsubstituierter tertiärer Cyclohexanole teilweise von pharmakologischem Interesse sind*), wollten wir entsprechende Verbindungen, die sich von 1-Phenyl-dimethylcyclohexanolen ableiten, herstellen. Hierbei interessierte die Frage, inwieweit chemische Stabilität und pharmakologische Wirkung von der Substituentenfolge am Cyclohexanring abhängig sind.

Am Beispiel der 1-Phenyl-3,5-dimethylcyclohexyläther wurde die Variation der Aminkette durchgeführt. Im Falle einer geraden Alkylkette ist weder die Kettenlänge noch die Art des tert. Aminoesters für die Präparation und die Stabilität der Verbindung von Bedeutung, z. B. Verbindungen VIIIa-m der Tab. 2.

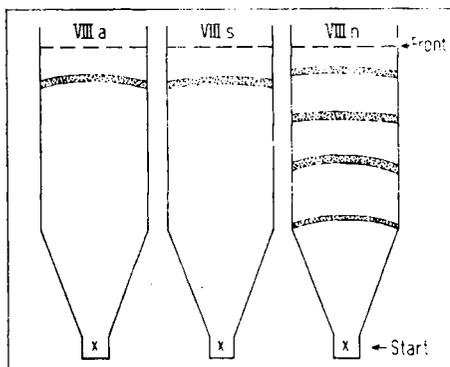
Dagegen bereitet der verzweigt-kettige Isopropylaminoäther VIII n Schwierigkeiten. Zwar wurde der freie Aminoäther in 57proz. Ausbeute erhalten; er war jedoch im Gegensatz zu den Verbindungen VIIIa-m nicht in Form von Salzen zu isolieren. Sowohl ätherische Salzsäure wie die Lösungen organischer Säuren (Citronensäure, Weinsäure u. a.) führten zu Schmierem, die bei Kristallisationsversuchen Zersetzung erlitten. Eine ähnliche Beobachtung machten wir schon bei entsprechenden Derivaten des Dihydroisophorons²⁾, bei denen aber im Gegensatz zu VIII n der α -Methyl- β -dimethylaminoäthyläther selbst bei der Präparation zersetzt wurde. Offensichtlich addieren sich hier die Wirkungen der 3,3,5-ständigen Methylgruppen.

*) Verbindungen dieser Art sind Gegenstand von Patentanmeldungen.

Ausgehend von 2-Dialkylamino-1-chlorpropan ist durch Cycloammonium-Umlagerung mit zwei Derivaten zu rechnen^{8) 9)}. Unter Berücksichtigung der beiden möglichen Carbinol-Formeln könnten also vier verschiedene Aminoäther als Reaktionsprodukte auftreten. VIII n wurde dc in mehreren Fließmittelsystemen untersucht. Am geeignetsten war die in Abb. 2 dargestellte DC, mit der bei Anwendung der Keilstreifentechnik wie erwartet vier Substanzen nachgewiesen werden konnten: Rf-Werte 0,50; 0,61; 0,76 und 0,91, gelbgrüne Fluoreszenz im UV-Licht nach Besprühen mit konz. H_2SO_4 . Es handelt sich also bei der Base um ein Gemisch zweier stellungsisomerer Aminoäther, die in je zwei Formen („cis“- und „trans“-Form) vorliegen dürften. Die Bildung eines Methojodids bereitete im Gegensatz zu den anderen Verbindungen Schwierigkeiten, was wohl auf das Vorliegen isomerer Verbindungen zurückzuführen ist.

Die dargestellten Aminoalkyläther sind in Tab. 2 aufgeführt. Die erhaltenen Ausbeuten stellen keine Maximalausbeuten dar. Die Verbindungen sind, soweit es sich um Salze handelt, im Schmelzpunkt konstant; sie bilden in hohen Ausbeuten Methojodide, die wiederum einheitlich erscheinen. DC konnten die meisten dieser Verbindungen nicht aufgetrennt werden. Wir nehmen daher an, daß es sich in den meisten Fällen um sterisch einheitliche Verbindungen handelt. Diese sollten sich von den stabilen Carbinolen mit axialer Hydroxylgruppe und äquatorialem Phenylrest ableiten^{3) 5)}.

Da die Stabilität der HCl-Salze in Abhängigkeit von der Stellungsisomerie des Ausgangscarbinols sehr unterschiedlich ist (s. die Beispiele bei ²⁾), schließen wir, daß nach der Bildung der Hydrochloride und deren Reinigung nur das Hydrochlorid der stabilen Form übrig bleibt. Im Falle erheblicher Stabilitätsunterschiede der Ausgangscarbinole dürfte das instabile Isomer schon während der Umsetzung mit $NaNH_2$ und Chloralkylamin zerstört werden.



[Ph 5137]

Abb. 2

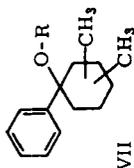
Dünnschichtchromatogramme der Aminoalkyläther VII a, VIII s und VIII n; freie Basen, Kieselgel HF₂₅₄, Bzl/MeOH/25proz. $NH_4OH = 12:3:0,1$, mit konz. H_2SO_4 besprüht, UV-Licht

⁸⁾ J. F. Kerwin, G. E. Ulyot, R. C. Fuson und C. L. Zirkle, J. Amer. chem. Soc. 69, 2961 (1947).

⁹⁾ E. M. Schulz und M. Sprague, J. Amer. chem. Soc. 69, 188, 2454 (1947).

Tabelle 2

Aminoalkyläther von 1-Phenyl- α,γ -dimethylcyclohexanolen
der allgemeinen Formel



Nr. VII	CH ₂ - Stweig. x y	R =	Sdp./Torr	nd ²⁰	Ausb. %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.: Gef.:	C	H	N	Cl	J
a	3 5	-CH ₂ -CH ₂ -N 	158/0,02	1,5171	61,2	(s) · HCl 186—187	C ₂₁ H ₃₃ NO · HCl (352,0)	71,69	9,75	3,98	10,07		
								71,07	10,27	4,14	9,85		
b	3 5	-CH ₂ -CH ₂ -N 	150/0,01	1,5193	87,6	(s) · HCl 177—178	C ₂₀ H ₃₁ NO ₂ · HCl (353,9)	67,88	9,12	3,96	10,02		
								67,83	9,10	4,16	10,01		
c	3 5	-CH ₂ -CH ₂ -N 	124—131/0,01	1,5174	77,5	(s) · HCl 184,5—185	C ₁₁ H ₂₄ NO ₂ J (459,4)	54,90	7,45	3,05			27,62
								54,83	7,09	3,16			27,35
		· CH ₃ J			80	(s) 137—138	C ₂₁ H ₃₄ NOJ (443,3)	56,88	7,72	3,16			28,61
									7,51	3,37			28,13

Fortsetzung von Tabelle 2

Nr. VII	CH ₃ -Stellig.	x	y	R =	Sdp./Torr	n _D ²⁰	Ausb. %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.: C Gef.:	H	N	Cl	J
d	3	5		$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	102—110/0,05 1,5005		65	(b) · HCl 177—178	C ₁₀ H ₁₃ NO · HCl (340,0)	70,69 70,34	10,08 9,73	4,12 4,42	10,43 10,64	28,49 28,48
				· CH ₃ J			96	(a) 157—158,5	C ₁₁ H ₁₄ NOJ (445,4)	56,60 56,54	8,14 8,05	3,19 3,40		28,49 28,48
				· C ₂ H ₅ J			74	(a) 196—197	C ₁₂ H ₁₅ NOJ (449,5)	57,50 57,50	8,34 8,27	3,05 3,08		27,63 27,35
e	3	5		 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$	140—147/0,015 1,5187		67	(a) · HCl 150—161	C ₂₁ H ₂₅ NO · HCl (366,0)	72,22 72,20	9,91 9,47	3,82 3,92	9,69 9,59	
				· CH ₃ J			72	(a) 166—167	C ₂₂ H ₂₈ NOJ (471,5)	58,58 58,64	8,12 8,07	2,97 3,25		26,91 26,83
f	3	5		 $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$	193—195/0,003 1,5412		63	Base 72—73	Citrat-Monohydrat C ₂₈ H ₄₀ N ₃ O · C ₆ H ₆ O ₇ · H ₂ O (630,8)	80,20 80,12	9,61 9,27	6,43 6,49		
g	3	5		$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$			16	· 2 HCl 205—206 Base 155—156	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ (346,8)	79,08 79,04	9,95 9,76	5,12 5,23		

Fortsetzung von Tabelle 2

Nr. VII	CH ₃ - Stellg. x y	R =	Sdp./Torr n _D ²⁰	Ausb. %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.: C Gef.:	H	N	Cl	J
h	3 5	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -OH) ₂	176—180/0,01 1,5190	50		C ₂₀ H ₃₃ NO ₃ (336,5)	71,58 71,58	9,92 9,80	4,17 4,20		
i	3 5	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₂ -CO-CH ₂ -O- 		51	· HCl 166—167	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₃ · HCl (501,1)	69,52 69,28	8,25 8,00	5,59 5,77	7,07 7,14	
k	3 5	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	132—140/2 1,5095	71	· HCl (a) 175—176	C ₁₈ H ₂₉ NO · HCl (311,9)	69,33 69,29	9,70 9,49	4,49 4,58	11,37 11,16	
l	3 5	· CH ₃ J		86	(a) 195,5—197	C ₁₉ H ₃₂ NOJ (417,4)	54,70 54,65	7,72 7,55	3,36 3,40		30,39 29,91
1	3 5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	145—150/2 1,5033	60	· HCl 129—131 (c)	C ₁₉ H ₃₁ NO · HCl (325,9)	70,03 69,95	9,90 9,87	4,29 4,73	10,88 11,13	
m	3 5	-(CH ₂) ₅ -N()	147—151/0,01 1,5198	81	· HCl (d) 188—189	C ₂₂ H ₃₅ NO · HCl (366,0)	72,23 72,10	9,91 9,64	3,82 3,73	9,91 9,64	
		· CH ₃ J		62	(a) 129—131	C ₂₂ H ₃₆ NOJ (471,5)	56,60 58,41	8,12 8,09	2,97 3,41		26,90 26,99

Fortsetzung von Tabelle 2

Nr. VII	CH ₃ - Stellig. x y	R =	Sdp./Torr	n _D ²⁰	Ausb. %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.: Gef.:	C	H	N	Cl	J
n	3 5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	130—133/1,5 1,5060	57			C ₁₉ H ₃₁ NO (289,5)	78,88 10,78 4,84 78,50 10,58 4,83					
o	2 5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$	132—136/0,01 1,5206	78,3		· HCl (a) 197—198	C ₂₁ H ₃₃ NO · HCl (352,0)	71,69 9,73 3,98 10,07 71,68 9,64 4,03 9,72					
p	2 5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	151—153/1,5 1,5048	77		(e) 120—123	C ₂₂ H ₃₆ NOJ (457,5)	57,75 7,93 3,12 57,61 8,04 2,97					27,74 27,75
q	3 4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$	145—150/0,02 1,5212	80,5		· HCl (a) 152—153	C ₂₀ H ₃₂ NO · HCl (340,0)	70,69 10,08 4,12 10,43 70,33 9,85 4,12 10,41					
		· CH ₃ J				(f) 93—95	C ₂₁ H ₃₄ NOJ (445,4)	56,60 8,14 3,19 56,63 8,07 2,99					28,49 28,40
		· CH ₃ J				(f) 167—168	C ₂₁ H ₃₃ NO · HCl (351,7)	71,69 9,73 3,98 10,07 71,46 9,49 4,07 9,84					
		· CH ₃ J					C ₂₃ H ₃₆ NOJ (457,5)	57,75 7,93 3,12 57,85 7,86 3,17					27,74 27,34

Fortsetzung von Tabelle 2

Nr. VII	CH ₃ - Stellig. x y	R =	Sdp./Torr	n _D ²⁰	Ausb. %	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber.: Gef.:	C	H	N	Cl	J
r	3 4	-(CH ₂) ₃ -N 	153—160/0,04 1,5174		76	· HCl (a) 195—196	C ₂₁ H ₃₃ NO · HCl (366,0)	72,23 72,05	9,91 9,62	3,82 3,70	9,91 9,62		
s	3 4	-CH ₂ -CH ₂ -N  C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	161—163/1,5 1,5041		83,5	· HCl (g) 127—131	C ₂₀ H ₃₂ NO · HCl (339,9)	70,70 70,52	10,08 9,97	4,12 4,19	10,43 10,50		
t	2 3	-CH ₂ -CH ₂ -N 	139—140/0,01 1,5281		80	· HCl (a) 184—185	C ₂₁ H ₃₃ NO · HCl (351,7)	71,69 71,25	9,73 9,44	3,98 3,94	10,07 10,34		
u	2 4	-CH ₂ -CH ₂ -N 	89—95/0,04 1,5133		55	· HCl (a) 139—140	C ₂₁ H ₃₃ NO · HCl (351,7)	71,69 71,48	9,73 9,59	3,98 4,10	10,07 10,01		
v	2 6	-CH ₂ -CH ₂ -N 	145—150/0,4 1,5286		73	· HCl (a) 199—201	C ₂₁ H ₃₃ NO · HCl (351,7)	71,69 71,81	9,73 9,43	3,98 4,10	10,07 10,43		
		· CH ₃ J			86	(b) 212—213	C ₂₂ H ₃₅ NOJ (457,5)	57,75 57,69	7,93 7,85	3,12 3,31		27,74 27,96	

Rekristallisationsmittel: a) Essigester/wenig i-Propanol, b) i-Propanol, c) Essigester, d) Aceton/Alkohol, e) Äthanol/Äther,
f) Aceton/Essigester, g) Essigester/Petroläther (Sdp. 40—60°), h) Äthanol.

So zeigt das Carbinol V im DC (Keilstreifentechnik) auf Kieselgel HF₂₅₄ mit Benzol/Pentan (2 : 1) durch Fluoreszenzlöschung eine Substanz mit Rf 0,40, dagegen nach Besprühen mit konz. H₂SO₄ noch Substanzen mit den Rf-Werten 0,92; 0,22 und 0,107. Der entsprechende, über das Hydrochlorid gereinigte β -Diäthylaminoäthyläther VIII s zeigt dagegen mit dem Laufmittel Benzol/Pentan/Diäthylamin = 10 : 5 : 0,2 nur eine Substanz vom Rf 0,22, mit dem Laufmittel Benzol/Methanol/25proz. NH₄OH = 12 : 3 : 0,1 nur eine Substanz mit Rf 0,89 (Abb. 2).

Einige der Verbindungen besitzen interessante Coronar- und Kreislaufwirksamkeit¹⁰⁾ und vermögen bei intravenöser Applikation am Hund eine Steigerung des Coronardurchflusses von 100—200% zu bewirken. Eine Reihe der quaternären Verbindungen zeichnen sich durch starken und langanhaltenden blutdrucksenkenden Effekt aus. Konstitutions-Wirkungs-Vergleiche zeigen, daß die 1,3,5-substituierten Derivate pharmakologisch am interessantesten sind. Das tertiäre N scheint wichtig zu sein, da entspr. primäre oder sekundäre Amine nicht wirkten.

Beschreibung der Versuche

Die Analysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium Frau I. Beetz, Kronach/Of. ausgeführt. Die Schmp. wurden mit dem Schmp.-apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi/Flawil, Schweiz) bestimmt und nicht korrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer PMQ II der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen, die IR-Spektren mit dem selbstregistrierenden Perkin-Elmer-Spektralphotometer, Modell 21, gemessen.

DC wurde nach E. Stahl¹¹⁾ ausgeführt. Es wurde auf Kieselgel HF₂₅₄ mit den Laufmitteln Benzol/Pentan = 2/1 für die Carbinole, Benzol/Methanol/25proz. NH₄OH = 12/3/0,1 für die Aminoalkyläther und Äther/Aceton/25proz. NH₄OH = 5/10/2 für die Methojodide getrennt. Carbinole und Aminoalkyläther wurden mit konz. H₂SO₄ besprüht und unter der UV-Lampe sichtbar gemacht. Die Methojodide wurden mit „Jodplateau-Lösung“ (3 ml 10proz. Platin(IV)-Chlorwasserstoffsäure-Lösung mit 97 ml Wasser versetzt/100 ml 6proz. KJ-Lösung) nach D. Waldi¹²⁾ entwickelt.

Die benötigten Dimethylcyclohexanole wurden z. T. durch katalytische Hydrierung aus Xylenolen erhalten, z. T. handelt es sich um Handelsprodukte. Die Dimethylcyclohexanole wurden, entsprechend¹³⁾ durch Oxydation mit K₂Cr₂O₇ in verd. H₂SO₄ bei etwa 60° in die zugehörigen Dimethylcyclohexanone überführt. Die Grignardierung erfolgte nach dem allgem. Beispiel, das für 1-Phenyl-2,5-dimethylcyclohexanol (III) aufgeführt wird:

In einem 1,5 l-Sulfierkolben wird aus 19,8 g (= 0,8 gAt) Mg-Spänen, die mit absol. Äther überschichtet sind und mit einem Jodkristall angeätzt werden, durch Zutropfen einer Lösung von 125 g (= 0,8 Mol) Brombenzol in 200 ml absol. Äther eine Phenylmagnesium-

¹⁰⁾ Die pharmakologischen Prüfungen wurden in unserer pharmakolog. Abteilung (Leiter Dr. D. Lorenz) durchgeführt.

¹¹⁾ E. Stahl, „Dünnschicht-Chromatographie“, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962.

¹²⁾ D. Waldi, „Sprühreagentien für die Dünnschichtchromatographie“ in 11), Seite 506.

¹³⁾ A. v. Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 2442 (1927).

bromidlösung bereitet, zu der 49,6 g (= 0,4 Mol) in 150 ml absol. Äther gelöstes 1,4-Dimethylcyclohexanon(2) (Sdp.₅₅ 91—95°; n_D^{20} : 1,4440) zugetropt werden. Es tritt exotherme Reaktion ein. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluß wird unter Kühlung mit 150 ml konz. NH_4Cl -Lösung zersetzt, die ätherische Phase abgetrennt, die Wasserphase zweimal ausgeäthert und die vereinigten Ätherextrakte nach Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird i. Vak. destilliert, wobei als Hauptfraktion bei Sdp.₀ 98° eine farblose, viskose Flüssigkeit übergeht; n_D^{20} 1,5330, d_4^{20} 1,0033, Ausbeute 69,2 g = 85% d. Th.

$C_{14}H_{20}O$ (204,3)	Ber.: C 82,30	H 9,87
	Gef.: C 82,07	H 9,64

1-Phenyl-3,4-dimethylcyclohexanol (V) wurde nach der Phenyllithium-Methode hergestellt: In einem mit Rückflußkühler, Tropfrichter, Gaseinleitungsrohr, Innenthermometer und Magnetruhrer versehenen 1,5-l-Sulfierkolben wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Durchleiten von N_2 [über $Mg(ClO_4)_2$ getrocknet] eine Lösung von 86,5 g (= 0,55 Mol) Brombenzol in 180 ml absol. Äther zu einer Suspension von 6,94 g (= 1 gAt) Lithium-schnitzel in 120 ml absol. Äther zugetropt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird das Gemisch $\frac{1}{2}$ Std. gekocht, dann mit 5 g Brombenzol versetzt und erneut gekocht. Im Laufe von 5 Std. ist das Lithium völlig gelöst. Nun wird eine Lösung von 50,5 g (= 0,4 Mol) 1,2-Dimethylcyclohexanon-(4) in 150 ml absol. Äther so zugetropt, daß der Ansatz im Sieden bleibt. Anschließend wird noch 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Außenkühlung mit Eiswasser wird der Ansatz mit Trockeneis und portionsweise mit insgesamt 200 ml Wasser versetzt. Die exotherme Reaktion wird durch genaues Einstellen der Zutropfgeschwindigkeit und durch Außenkühlung bei $\leq 10^\circ$ gehalten. Trockeneis wird von Zeit zu Zeit nachgegeben. Anschließend wird mit 30 g Eisessig (= 0,5 Mol) in 100 ml Wasser neutralisiert, die Ätherphase abgetrennt, die Wasserschicht zweimal ausgeäthert, und die vereinigten Ätherextrakte werden mit 5proz. Hydrogencarbonatlösung und anschließend mit mehreren Portionen Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Äthers werden 3mal je etwa 20 ml Benzol zugegeben und evtl. verbliebene Wasserreste azeotrop abdestilliert.

Dann wird i. Vak. destilliert, wobei die Hauptfraktion bei Sdp._{0,07} 103—104° als farblose, viskose Flüssigkeit übergeht; n_D^{20} 1,5367, d_4^{20} 1,0122, Ausbeute: 63 g = 77,2% d. Th.

$C_{14}H_{20}O$ (204,3)	Ber.: C 82,30	H 9,87
	Gef.: C 82,49	H 9,94

Wird der Ansatz so wie für III beschrieben durchgeführt, so wird statt V das entspr. Olefin, 1-Phenyl-3,4-dimethylcyclohexen-(1) als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Sdp._{0,08} 98°, n_D^{20} 1,5440 in 85proz. Ausbeute erhalten.

$C_{14}H_{18}$ (186,3)	Ber.: C 90,27	H 9,73
	Gef.: C 90,30	H 9,44

Allgemein sind die entspr. Olefine durch Erhitzen mit wasserfreier Oxalsäure⁵⁾ erhältlich:

3,5 g 1-Phenyl-3,5-dimethylcyclohexanol werden mit 2,5 g wasserfreier Oxalsäure vermischt, im Ölbad 1 Std. auf 200—220° erhitzt, und nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen wird nochmals 1 g Oxalsäure zugegeben. Nach Abkühlen wird mit Äther extrahiert, die Ätherphase 3mal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels und Abziehen des Äthers wird i. Vak. destilliert. 1-Phenyl-3,5-dimethylcyclohexen-(1) geht als leicht be-

wegliche, farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 128,5—129°, n_D^{20} 1,5430 über; Ausbeute 1,65 g = 56% d. Th.

C ₁₄ H ₁₈ (186,3)	Ber.: C 90,27	H 9,73
	Gef.: C 90,28	H 9,54

Die Aminoalkyläther wurden nach der bei ²⁾ und ³⁾ beschriebenen Methode hergestellt, von der die Darstellung des 1-Phenyl-3,5-dimethylcyclohexyl- γ -piperidinopropyläthers, (VIII m) als Beispiel genannt sei:

Zu 4,13 g NaNH₂ (0,106 Mol), in 50 ml absol. Toluol suspendiert, wird unter kräftigem Rühren eine Lösung von 28,7 g (0,106 Mol) 1-Phenyl-3,5-dimethylcyclohexanol (VIa) in 80 ml absol. Toluol zugegeben und das in exothermer Reaktion freigesetzte NH₃ in einem trockenen N₂-Strom in eine mit 106 ml n HCl beschickte Vorlage (nach *Fresenius*) geleitet. Nach Abklingen der Reaktion wird noch 3,5 Std. zum Sieden erhitzt, wonach die Bildung des Alkoholates weitgehend beendet ist (Titration der vorgelegten HCl zeigt 92% Umsatz an). Dann läßt man die Lösung von 17,1 g γ -Piperidinopropylchlorid (Sdp.₄₄ 104—105°; n_D^{20} 1,4715, aus dem Hydrochlorid frisch bereitet) in 20 ml Toluol eintropfen, wobei sich in exothermer Reaktion NaCl abscheidet. Die Reaktionsmischung wird 2 Std. unter Rückfluß gehalten und nach Abkühlen mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die Wasserphase mehrmals ausgeäthert und die Extrakte werden mit der organischen Phase vereinigt und nach Neutralwaschen mit Wasser über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird i. Vak. destilliert, wobei die Hauptfraktion bei Sdp._{0,01} 147—151° als farblose, viskose Flüssigkeit übergeht. Ausbeute: 28,2 g = 81% d. Th. — Durch Versetzen mit ätherischer HCl wird VIII m in das Hydrochlorid überführt: farblose Kristalle vom Schmp. 188—189° (Aceton/Alkohol).

Charakteristika, Ausbeuten, Analysen der Aminoalkyläther und/oder deren Salze sowie die zugehörigen Methyljodide sind in Tab. 2 aufgeführt.

Anschrift: Dr. K.-H. Boltze, 5 Köln-Mülheim, Berliner Str. 220—232.

[Ph 513]

Buchbesprechungen

Lipid Chromatographic Analysis. Von G. V. Marinetti (Hrsg.), Bd. 1, 537 S. mit 135 Abb. im Text. Verlag M. Dekker, Inc., New York 1967. Preis geb. \$ 23,50

Der rührige M. Dekker-Verlag legt den 1. Band eines weiteren Chromatographiebuches vor, ein zweiter soll folgen. Wie in früheren Serien dieses Verlags schreiben Experten jeweils über ihr Fachgebiet einen sachlich wertvollen Beitrag; und doch hebt sich das vorliegende Buch hier ab: Es ist gezielter und straffer, d. h. die 13 Beiträge sind besser aufeinander abgestimmt, was wohl dem Redakteur zu verdanken ist, und sie behandeln ein engeres Gebiet, dieses aber unter verschiedenen Aspekten und mit verschiedenen Methoden. Die 22 Contributoren aus USA, England, Canada und Finnland sind vorwiegend Biochemiker.

Die Analyse von Phosphatiden und Glykolipiden ist in 4 Kapiteln dargestellt, nämlich diejenige mittels PC an SiO₂-imprägniertem Papier, mittels DC, mittels Säulenchromatographie sowie nach partieller Hydrolyse oder Alkoholyse. Mit Neutralglyceriden und Fett-