

Daß Salzsäure der im übrigen gleichwertigen Schwefelsäure in bezug auf die Acetalisierungsgeschwindigkeit weit überlegen ist, geht daraus hervor, daß bei Verwendung von 5 g/l HCl bzw. H₂SO₄ das Gleichgewicht nach 14

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Methylalkohol ccm ...	1500	2000	3000	1500	3000	1500	2000	3000
Arbeitstemperatur ...	50°	50°	50°	Siede- temp. (etwa 70°)	50°	50°	50°	50°
Neutralisationsart ...	mit Sodalösung				nicht neutra- lisiert	mit festem Ca(OH) ₂		
Enddichte bei 20° ...	0.882	0.864	0.845	0.878	0.842	0.881	0.862	0.843
Dichte des Acetals bei 20°	0.921	0.921	0.921	0.922	0.927	0.921	0.922	0.922
Ausbeute } in g (The- } an 910) .	510	540	535	430	468	640	670	660
Acetal } in %	56.0	59.4	58.8	47.4	51.5	70.4	73.6	72.5

bzw. nach 45 Stdn. erreicht war. Bei 10 g/l waren die entsprechenden Werte 6 bzw. 21 Stdn.

Zum Schluß sei noch kurz die analoge Darstellung der beiden nächst höheren Homologen mit ihren Eigenschaften angegeben⁵⁾.

1.1.3-Triäthoxy-butan: 2500 ccm Äthylalkohol (mit 5 g HCl/l) + 500 g Crotonaldehyd. Ausb. 60%, Sdp.₇₆₀ 190°, Sdp.₁₈ 85—86°, d₂₀ 0.876.

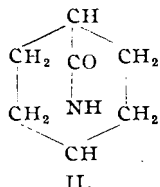
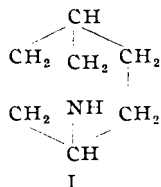
1.1.3-Tripropyloxy-butan: 3000 ccm Propylalkohol (mit 5 g HCl/l + 500 g Crotonaldehyd. Ausb. 45—50%, Sdp.₇₆₀ 230° (geringe Abspaltung von Propylalkohol), Sdp.₅ 101—103°, d₂₀ 0.872.

Die Zahlen für die Ausbeute beziehen sich auf einmaligen Ansatz.

161. Erwin Ferber und Hans Brückner: Über das Isochinclidin.

[Aus d. Institut für Chem. Technologie d. Techn. Hochschule u. Universität Breslau.]
(Eingegangen am 6. August 1943.)

Das Isochinclidin (I) hat in 2-facher Hinsicht Interesse. Einmal steht es in naher Beziehung zu dem in den Chinaalkaloiden vorkommenden Chinclidin, zum anderen hat dieses bisher unbekannte bicyclische Ringgebilde in der Literatur einmal insofern eine Rolle gespielt, als Merling¹⁾ und Einhorn²⁾ sein Vorhandensein in den Cocaalkaloiden bis zur Aufklärung dieses



⁵⁾ Nachträglicher Zusatz, eingegangen am 11. August 1943

¹⁾ B. 24, 3116 [1891].

²⁾ B. 26, 324 [1893].

Irrtums durch Willstätter³⁾ mutmaßten. Bei der Synthese dieses Ringsystems kann man von *p*-substituierten aromatischen Aminen ausgehen, was für die Synthese künstlicher Heilmittel von großer Bedeutung ist, da diese Stoffe leichter zugänglich sind als γ -alkylierte Pyridine. Es bleibt natürlich abzuwarten, welchen Einfluß die veränderte Konstitution auf die pharmakologischen Wirkungen der erhaltenen Präparate ausüben wird. Dahingehende Vorversuche sind aussichtsreich verlaufen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war zunächst das Isochinuclidin selbst oder eines seiner Derivate herzustellen, um den Beweis für die Existenzfähigkeit dieses Ringsystems zu erbringen. Die Synthese sollte mit Hilfe eines *p*-Ringschlusses an einem 1,4-disubstituierten, perhydrierten System durchgeführt werden⁴⁾. J. Houben und A. Pfau⁵⁾ haben das innere Lactam der Hexahydro-*p*-amino-benzoesäure (II) unter der Bezeichnung „*iso*-Nor-tropinon“ beschrieben. Nach der von den Verfassern angegebenen Konstitution brauchte das beschriebene Lactam nur durch Reduktion in das gewünschte Isochinuclidin übergeführt zu werden. Auffallend war nur, daß eine Mol-Gew.-Bestimmung zum Beweis der angenommenen Konstitution von J. Houben zwar in Aussicht gestellt worden war, daß aber über das Ergebnis nichts bekanntgegeben wurde.

Bei der Hydrierung der *p*-Amino-benzoesäure nach den Angaben von Houben jedoch, statt mit Willstätterschem Platinschwarz mit Adamschem Platinoxydkatalysator, erhielten wir zwei stereoisomere Formen der Hexahydro-*p*-amino-benzoesäure, von denen die eine sich leicht durch schnelles Erhitzen in das beschriebene Lactam II vom Schmp. 191—192° überführen ließ und deshalb als die *cis*-Modifikation der Aminosäure anzusprechen ist; die andere hingegen erfährt dabei keine Umwandlung und stellt deshalb die *trans*-Form dar. Bei den verschiedensten Ansätzen konnten wir die *cis*-Form im Höchstfall zu 30% erhalten, wogegen Houben sie quantitativ erhalten haben will. Stets bestanden 60% aus der *trans*-Form, und der Rest war Hexahydrobenzoesäure, die sich infolge Abspaltung der Aminogruppe gebildet hatte. Deren Anteil stieg bei einer Hydrierungstemperatur > 30° stets stark an.

Zum endgültigen Beweis, daß zwei isomere Formen vorlagen — die Schmelzpunkte ließen sich infolge ihrer hohen Lage nicht feststellen —, wurden die hydrierten Säuren in die Acetylverbindungen übergeführt. Die gleichen Acetylverbindungen erhielten wir nebeneinander bei der Hydrierung der *p*-Acetamino-benzoesäure. Houben erwähnt in seiner Arbeit nur eine Acetylverbindung, die in ihrem Schmelzpunkt mit unserer *cis*-Acetylverbindung übereinstimmt. Beim Verseifen der beiden Acetylverbindungen im Bombenrohr bei 110° mit 10-proz. Salzsäure entstanden die gleichen Hydrochloride wie beim Eindampfen der freien Säuren mit Salzsäure, wobei allerdings die *cis*-Form einen sehr unscharfen Schmelzpunkt ergab. Dies ist auf eine teilweise Umlagerung der *cis*- in die *trans*-Form bei der Behandlung im Bombenrohr zurückzuführen. Damit war auch der anfänglich sehr aussichtsreich erscheinende Weg, die *cis*-Form der hydrierten Aminosäure in größerer Ausbeute zu erhalten, hinfällig. Die Absicht, von der bei der Hydrierung in einer

³⁾ B. 30, 2679 [1897]; 31, 1534, 2498 [1898].

⁴⁾ Auf vorangegangene diesbezügliche Arbeiten sei hier lediglich verwiesen: H. Bendix, Dissertat. Breslau 1938; J. v. Braun u. W. Grawilow, B. 45, 1274 [1912]; R. Willstätter, A. 422, 25 [1921]; E. Ferber, B. 62, 183 [1929]; H. Sobotka, B. 62, 2191 [1929].

⁵⁾ B. 49, 2294 [1916].

Ausbeute von 70% entstehenden *cis*-Acetylverbindung auszugehen, läßt sich wegen der erwähnten Umlagerung in die *trans*-Form nicht durchführen.

Die Überführung der *cis*-Hexahydro-*p*-amino-benzoessäure in das Lactam II wurde in der von Houben angegebenen Weise mit dem gleichen Ergebnis durchgeführt. Daraufhin wurden eine Reihe von Mol.-Gew.-Bestimmungen in verschiedenen Lösungsmitteln ausgeführt. Nach dem Rast-Verfahren in Campher erhielten wir den doppelten Wert. Die kryoskopischen Messungen ergaben in Benzol mit wachsender Konzentration der Lösung ansteigende Werte, die sich zwischen dem theoretisch berechneten einfachen und doppelten Mol.-Gew. bewegten. Bei den ebullioskopischen Messungen lagen die Mol.-Gewichte bei den entsprechenden Konzentrationen erheblich tiefer. Die gleiche Abhängigkeit konnte in Dioxan festgestellt werden, nur mit dem Unterschied, daß die Mol.-Gewichte der entsprechenden Konzentrationen nach der Gefrierpunkts- wie nach der Siedemethode stets tiefer lagen. Bei Konzentrationen unter 0.05 Mol./1000 g Lösungsmittel wurde hier fast das einfache Mol.-Gew. erreicht. Bei der graphischen Darstellung der gefundenen Werte weisen sämtliche Kurven auf das einfache Mol.-Gew. hin; mit wachsender Konzentration tritt eine erhebliche Assoziation der gelösten Molekeln ein, und es wird ein höheres Mol.-Gewicht vorgetäuscht.

Um festzustellen, ob Derivate des Lactams das gleiche Verhalten zeigen, wurde das *N*-Acetyl-lactam dargestellt. Dieses zeigte bei kryoskopischen Messungen in Benzol selbst bei steigenden Konzentrationen stets das einfache Mol.-Gewicht. Wahrscheinlich ist die Assoziation bei dem nicht substituierten Lactam auf das freie Wasserstoffatom zurückzuführen, welches infolge Lactam-Lactim-Tautomerie sowohl am Stickstoff als auch am Sauerstoff stehen kann. Einfache und bicyclische Lactame sollen später in dieser Hinsicht genauer untersucht werden.

Für die Reduktion des Lactams zum sekundären bicyclischen Amin (I) standen zwei Methoden zur Verfügung: Die Reduktion mit Natrium in Amylalkohol⁶⁾ und die katalytische Reduktion nach Adkins und Mitarbeitern⁷⁾ für Säureamide und cyclische Imide von Dicarbonsäuren. Die erstgenannte verlief mit sehr schlechten Ausbeuten, nebenbei entstanden durch Verseifung und reduktiven Abbau sauerstoffhaltige Basen, die die Aufarbeitung der gebildeten Produkte sehr erschwerten, mitunter sogar unmöglich machten. Es konnten im Höchstfall 5% der Benzoylverbindung des Isochinuclidins, bezogen auf angewandtes Lactam, erhalten werden. Wir versuchten deshalb die katalytische Reduktion bei hohem Druck und hoher Temperatur in Gegenwart des Adkinsschen Kupfer-Chrom-Barium-Katalysators in Dioxan als Lösungsmittel. Das Isochinuclidin konnte in verhältnismäßig reiner Form in Ausbeuten von 25—30% erhalten werden. Der Rückstand, wahrscheinlich nicht umgesetztes Lactam, wurde zunächst nicht untersucht. In einer weiteren Arbeit sollen die besten Reaktionsbedingungen ausgearbeitet und sämtliche Reaktionsprodukte isoliert werden. Das Isochinuclidin wurde zur Reinigung zunächst in sein Pikrat bzw. seine Benzoylverbindung übergeführt. Diese, welche bei 118° schmilzt, zeigte in Campher das einfache Mol.-Gewicht. Zum weiteren Beweis der Konstitution, besonders aber um festzustellen, ob bei der Reduktion des Lactams u. U. eine Ringaufspaltung und eine an-

⁶⁾ Wallach, A. **312**, 179 [1900]; **324**, 285 [1902].

⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 247 [1934]; **58**, 2487 [1936]; Nelles, Angew. Chem. **54**, 81 [1941]; Grundmann, Angew. Chem. **54**, 473 [1941].

schließende Reduktion der Carboxylgruppe bis zur Methylgruppe unter Bildung des *cis*-1-Methyl-4-amino-cyclohexans stattgefunden hatte, wurde diese Verbindung durch Hydrieren von *p*-Acet-toluidid und Überführen in das *N*-Benzoyl-amino-Derivat dargestellt, zumal diese Substanz in der Literatur⁸⁾ mit dem gleichen Schmp. 118° wie unser *N*-Benzoyl-isochinucidin angegeben wird. Der Mischschmelzpunkt beider Substanzen aber ergab eine Erniedrigung von 26°.

Beschreibung der Versuche.

1) Hydrierung der *p*-Amino-benzoesäure und Trennung der isomeren Aminosäuren.

20 g der nach J. Houben⁵⁾ gereinigten *p*-Amino-benzoesäure wurden in 300 ccm Wasser suspendiert und in Gegenwart von 2 g Platin-oxyd bei Zimmertemp. hydriert. Die theoretisch erforderliche Menge Wasserstoff (9.76 l bei 20°) wurde innerhalb von 4 Stdn. aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des ausgeflockten Platins wurde die nach Hexahydrobenzoesäure riechende Flüssigkeit auf dem Wasserbad eingengt, wobei sich aus der gelb werdenden Lösung Krystalle ausschieden. Aus dem bis fast zur Trockne eingengten Krystallbrei wurden durch absol. Alkohol und Äther die isomeren hydrierten Aminosäuren vollends abgeschieden. Ausb. 18 g. Die wäßr.-alkohol-äther. Lösung enthält hauptsächlich Hexahydrobenzoesäure neben sehr wenig 4,4'-Dicarboxy-dicyclohexylamin, das durch Nitrosaminbildung in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit festgestellt werden konnte.

18 g des Gemisches der beiden hydrierten Säuren wurden in 90 ccm Wasser mit Aktivkohle kurz aufgeköcht und nach dem Filtrieren mit 100 ccm Alkohol versetzt. Es schieden sich kleine, farblose Krystalle ab, die durch die Überführbarkeit in das entsprechende Lactam als die *cis*-Form angesehen werden müssen. Zur völligen Abscheidung wurden in Abständen noch 3-mal je 50 ccm Alkohol hinzugefügt und über Nacht im Eisschrank stengelassen. Die Mutterlauge der ausgeschiedenen Krystalle wurde auf 25 ccm eingengt und zunächst mit 150 ccm absol. Alkohol, später mit 10 ccm Äther versetzt, wobei sich die *trans*-Form abschied. Ausb. an *cis*-Form 6.5 g (d. s. 29.5% d. Th., bez. auf *p*-Amino-benzoesäure), an *trans*-Form 11 g (61% d. Th.).

Nach 2-maligem Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol-Äther waren beide Säuren analysenrein. Sehr leicht in Wasser und Eisessig löslich, sehr schwer in allen anderen organ. Lösungsmitteln. Dies erscheint, da sie als Zwitter-Ionen auftreten, durchaus erklärlich. Die *cis*-Form krystallisiert — wie auch Houben angibt — mit $\frac{1}{2}$ Mol. H_2O ; die *trans*-Form krystallisiert aus der konz. wäßr. Lösung, die vorsichtig mit absol. Alkohol versetzt wird, in großen, regulären Krystallen mit 2 Mol. H_2O aus.

$C_7H_{12}O_2N + \frac{1}{2}H_2O$ (152.12) (*cis*-Verbindung, wasserhaltig).

Ber. C 55.22, H 9.28, N 9.2. Gef. C 55.12, H 9.21, N 9.0 (Mikro-Dumas).

0.1655 g Subst. verloren im Vakuum bei der Temp. des sd. Toluols über Phosphor-pentoxyd 0.0097 g.

$C_7H_{12}O_2N + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. H_2O 5.92. Gef. H_2O 5.86.

$C_7H_{13}O_2N$ (143.11) (*cis*-Verbindung, wasserfrei).

Ber. C 58.69, H 9.15, N 9.81. Gef. C 58.89, H 9.17, N 9.74 (Mikro-D.).

⁸⁾ Skita u. Berendt, B. 52, 1529 [1919].

$C_7H_{13}O_2N + 2H_2O$ (179.14) (*trans*-Verbindung, wasserhaltig).

Ber. C 46.89, H 9.56, H_2O 20.11, N 7.82.

Gef. „ 47.31, „ 9.25, „ 20.22, „ 8.19 (Mikro-D.).

Beim Stehen an der Luft oder im Vakuumexsiccator verliert die *trans*-Verbindung ziemlich schnell 1 Mol. Krystallwasser.

$C_7H_{13}O_2N + 1H_2O$. Ber. C 52.13, H 9.38, N 8.69.

Gef. „ 52.72, „ 9.41, „ 8.68 (Mikro-D.).

$C_7H_{13}O_2N$ (143.11) (*trans*-Verbindung, wasserfrei).

Ber. C 58.69, H 9.15, N 9.81. Gef. C 59.14, H 9.30, N 9.86

Derivate der hydrierten Aminosäuren.

Die salzsauren Salze: Je 1 g der hydrierten Säuren wurde auf dem Wasserbad mit 10 ccm 10-proz. Salzsäure eingedampft. Die erhaltenen Hydrochloride wurden aus Alkohol durch Äther rein abgeschieden. *cis*-4-Amino-cyclohexyl-carbonsäure-(1)-hydrochlorid: Schmp. 217°; *trans*-Hydrochlorid: Schmp. 273°.

$C_7H_{14}O_2NCl$ (179.56) (*cis*-Verbindung).

Ber. C 46.77, H 7.85, N 7.80, Cl 19.74.

Gef. „ 46.91, „ 7.85, „ 7.68 (Mikro-D.), „ 19.81.

$C_7H_{14}O_2NCl$ (179.56) (*trans*-Verbindung).

Ber. C 46.77, H 7.85, N 7.80, Cl 19.74.

Gef. „ 46.91, „ 7.65, „ 7.82 (Mikro-D.), „ 19.61.

Die Acetylverbindungen: Je 1 g der hydrierten Säuren wurde auf dem Wasserbad mit 1 ccm Eisessig und 0.75 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Die *trans*-Acetylverbindung krystallisiert schon nach einigen Minuten, die *cis*-Verbindung erst nach einigen Tagen im Vakuumexsiccator über Ätzkali. Aus Essigester-Äther: *cis*-4-Acetylamino-cyclohexyl-carbonsäure-(1). Schmp. 145—146°⁶⁾. *trans*-4-Acetylamino-cyclohexyl-carbonsäure-(1). Schmp. 234°.

$C_9H_{15}O_3N$ (185.13) (*cis*-Verbindung). Ber. C 58.34, H 8.16, N 7.57.

Gef. „ 58.44, „ 8.16, „ 7.61.

$C_9H_{15}O_3N$ (185.13) (*trans*-Verbindung). Ber. C 58.34, H 8.16, N 7.57.

Gef. „ 58.23, „ 8.01, „ 7.60.

Benzoylderivate: Je 1 g der isomeren Hexahydro-*p*-amino-benzoesäuren wurde, in 20 ccm Wasser, mit etwas mehr als der ber. Menge NaOH (oder Soda) und 0.8 ccm Benzoylchlorid geschüttelt. Schließlich wurde noch etwas Ätznatron zugegeben, um überschüss. Benzoylchlorid zu verseifen und dann mit Salzsäure kongosauer gemacht, wobei die benzylierten Säuren mit Benzoesäure verunreinigt, als weiße Pulver ausfielen. Aus Alkohol: *cis*-4-Benzoylamino-cyclohexyl-carbonsäure-(1), Schmp. 200°, *trans*-Säure 272°.

$C_{14}H_{17}O_3N$ (237.14) (*cis*-Verbindung). Ber. C 67.98, H 6.93, N 5.67.

Gef. „ 68.30, „ 7.10, „ 5.86.

$C_{14}H_{17}O_3N$ (237.14) (*trans*-Verbindung). Ber. C 67.98, H 6.93, N 5.67.

Gef. „ 68.25, „ 7.46, „ 5.73.

2) Hydrierung der *p*-Acetamino-benzoesäure.

20 g *p*-Acetamino-benzoesäure wurden in 150 ccm Eisessig mit 2 g Platinoxid bei 50° hydriert. Nach 2 Stdn. war die erforderliche Menge Wasser-

stoff (8.06 l bei 20°) aufgenommen. Der Eisessig wurde im Vak. abgedampft, der zurückgebliebene Krystallsirup im Vak.-Exsiccator über Ätzkali von Spuren Eisessig befreit und durch fraktionierte Krystallisation der mit Aktivkohle gereinigten wäßr. Lösung zunächst die *trans*-Form in nahezu reiner Form erhalten. Sie wurde abgesaugt, das Filtrat etwa auf die Hälfte eingengt und erkalten gelassen. Die *cis*-Verbindung schied sich sehr rasch als krystallines Pulver ab. Ausb. 14 g (d. s. 70% d. Th.). Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Äther waren die Schmelzpunkte rein, und die Mischschmelzpunkte mit den Acetylverbindungen, die durch Acetylierung der freien, hydrierten Aminosäuren erhalten worden waren, ergaben keine Erniedrigung.

3) Verseifung der isomeren 4-Acetamino-cyclohexyl-carbonsäuren.

Je 2 g der Acetylderivate wurden mit 10 ccm 10-proz. Salzsäure 3 Stdn. im Bombenrohr bei 120° verseift. Nach dem Einengen der salzsauren Lösungen hinterblieb bei der *trans*-Verbindung das schon früher erhaltene Hydrochlorid vom Schmp. 273°, bei der *cis*-Verbindung jedoch lag der Schmelzpunkt wesentlich höher als früher. Als es anschließend in Gegenwart von Natriumacetat mit Essigsäureanhydrid acetyliert wurde, konnten $\frac{2}{3}$ der angewandten *cis*-Acetylverbindung als *trans*-Acetylverbindung wieder erhalten werden. Es hatte also bei der Verseifung im Bombenrohr eine *cis-trans*-Umlagerung stattgefunden. 2 g des Hydrochlorids der *trans*-Verbindung wurden mit 1.3 g frisch gefälltem Silberoxyd versetzt. Das ausgeschiedene Silberchlorid wurde abfiltriert und das überschüss. Silber mit Schwefelwasserstoff entfernt. Nach dem Einengen der mit Aktivkohle aufgekochten Lösung schied sich die *trans*-Säure rein ab. Sie wurde in wenig Wasser gelöst und vorsichtig mit absol. Alkohol versetzt. Dabei wurden die gleichen großen Krystalle wie früher erhalten.

4) Lactam der *cis*-Hexahydro-*p*-amino-benzoessäure.

Je 1 g Hexahydro-*p*-amino-benzoessäure wurde im Säbelkolben rasch erhitzt, wobei unter Wasserabspaltung das Lactam überdestillierte und alsbald zu langen Nadeln erstarrte. Diese wurden herausgelöst und die Lösung nach Aufkochen mit Aktivkohle und Filtrieren zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in dem Vakuumsublimationsapparat von Slotta⁹⁾ sublimiert. Aus Ligroin (Sdp. >100°) zentimeterlange Nadeln. In Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln leicht, nur in Petroläther und kaltem Ligroin verhältnismäßig schwer löslich. Schmp. 191—192° (analog Houben und Pfau). Ausb. 0.7 g (d. s. 82% d. Th.).

$C_7H_{11}ON$ (125.09). Ber. C 67.15, H 3.86, N 11.21.
Gef. „ 67.08, „ 3.87, „ 11.21 (Mikro-D.).

Mikro-Mol.-Gewichtsbestimmung nach Rast: 0.0430 g Sbst. in 0.714 g Campher: $\Delta = 9.7^\circ$.

Ber. Mol.-Gew. 125.09. Gef. Mol.-Gew. 248.3.

Kryoskopische Messungen: Die kryoskopischen Bestimmungen wurden in der üblichen Weise in der Beckmann-Apparatur durchgeführt. Lösungsmittel: Benzol

⁹⁾ Hersteller: Greiner u. Friedrichs, Stützerbach.

und Dioxan¹⁰⁾. Für die Berechnung der Mol.-Gewichte wurden folgende kryoskopischen Konstanten zugrunde gelegt: Benzol: 5.1; Dioxan: 4.83¹¹⁾.

Lactam in Benzol		Lactam in Dioxan	
Konz. Mol/1000 g	Mol.-Gew.	Konz. Mol/1000 g	Mol.-Gew.
0.027	171.0	0.0392	128.0
0.043	186.1	0.072	132.5
0.0522	191.3	0.104	138.3
0.109	208.1	0.150	147.1
0.163	219.8	0.196	152.8
0.239	226.4	0.252	158.6
		0.320	164.5

Ebullioskopische Messungen: Die Messungen wurden in dem Siedegerät von Sucharda—Bobranski¹²⁾ ausgeführt. Lösungsmittel: Benzol und Dioxan. Bei der Berechnung des Mol.-Gewichts wurden folgende ebullioskopischen Konstanten zugrunde gelegt: Benzol: 2.61; Dioxan: 3.13¹¹⁾.

Lactam in Benzol		Lactam in Dioxan	
Konz. Mol/1000 g	Mol.-Gew.	Konz. Mol/1000 g	Mol.-Gew.
0.0402	138.1	0.040	125.7
0.133	155.5	0.085	130.4
0.227	163.1	0.126	133.3
0.326	174.4	0.168	136.6
0.458	184.8	0.215	137.7
		0.265	142.8
		0.310	146.8

N-Acetyl-lactam: 2 g des Lactams der Hexahydro-*p*-aminobenzoessäure wurden mit 0.5 g entwässertem Natriumacetat und 4 g Essigsäureanhydrid 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Danach wurde so lange Flüssigkeit abdestilliert bis auf der Oberfläche eine Salzhaut sichtbar wurde, und dann im Vakuumexsiccator über Ätzkali erkalten gelassen, wobei sich das acetylierte Lactam bald krystallin abschied. Aus Benzin (Sdp. 60—70°) große farblose Blättchen vom Schmp. 48—50°.

$C_9H_{13}O_2N$ (167.11). Ber. C 64.63, H 7.84, N 8.38.
Gef. „ 64.53, „ 8.31, „ 8.26 (Mikro-D.).

Kryoskopische Messungen in Benzol.

Konz. Mol/100 g	Mol.-Gew.
0.0418	163.4
0.0867	163.3
0.1292	164.3
0.2053	166.4

5) Reduktion des Lactams.

a) mit Natrium und Amylalkohol: In einem Rundkolben mit seitlichem Ansatz wurden in eine siedende Lösung von 5 g Lactam in 280 ccm

¹⁰⁾ Benzol: „kryst.“ von Merck über Natrium destilliert. Dioxan: Exluan von Hardt u. Co.

¹¹⁾ K. Hess u. H. Frahm, B. **71**, 2633 [1938]. ¹²⁾ Chem.-Ztg. **51**, 568 [1927].

völlig trockenem Amylalkohol nacheinander 28 g Natrium in kleinen Anteilen gegeben und gekocht, bis alles Natrium gelöst war. Die Lösung färbte sich an der Luft schnell braun und schied beim Eingießen in Wasser das Natriumamylat als wachsartige Masse aus, die sich aber rasch unter Zersetzung wieder auflöste. Das stark alkalische Gemisch Wasser-Amylalkohol wurde dann mit Wasserdampf destilliert. Neben dem Amylalkohol-Wasser-Gemisch ging eine starke Base über, die in verdünnter Salzsäure aufgefangen wurde. Die Destillation wurde nach Übergang des Amylalkohols unterbrochen, obwohl immer noch basische Anteile übergingen. Es hatte sich nämlich beim Aufarbeiten verschiedener Ansätze gezeigt, daß das Isochinuclidin zuerst übergeht und später schwerer flüchtige sauerstoffhaltige Anteile abgetrieben werden. Sie entstehen wahrscheinlich dadurch, daß ein Teil des Lactams vor der eigentlichen Reduktion durch das Alkali aufgespalten wird und die gebildete Carboxylgruppe dann teilweise reduziert wird.

Die salzsaure Lösung wurde im Vak. eingeengt und hinterließ ein zähes Öl, das im Vak.-Exsiccator über NaOH Krystalle ausschied. Das Hydrochlorid war äußerst hygroskopisch.

Pikrinsaures Salz: Der zähe Sirup des Hydrochlorids wurde in wenig Wasser mit überschüss. Natriumacetat versetzt und dann so lange wäbr. Pikrinsäure zugegeben als noch eine Fällung zu bemerken war. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 218°.

$C_{13}H_{16}O_7N_4$ (340.16). Ber. C 45.86, H 4.74, N 16.47. Gef. C 45.46, H 4.35, N 16.43.

Benzoylverbindung (von der Reduktion von 5 g Lactam): Die salzsaure Lösung wurde auf etwa 20 ccm eingeengt, vorsichtig mit Soda alkalisch gemacht, überschüss. Soda hinzugefügt und mit 2 ccm Benzoylchlorid geschüttelt. Nach kurzer Zeit schied sich auf der Oberfläche ein Öl ab. Nach dem Verschwinden des Geruchs nach Benzoylchlorid wurde die Lösung im Scheidetrichter mit Chloroform ausgezogen. Dieses wurde 2-mal mit 5-proz. Natronlauge und dann mit Wasser alkalifrei gewaschen. Als Chloroform-Rest blieb ein zähes Öl, das beim Stehen über Eis bald krystallin erstarrte. Die schmierigen Bestandteile wurden auf Ton entfernt und die zurückgebliebene weiße Substanz nach dem Trocknen aus Benzin (Sdp. 60—70°) umkrystallisiert. Das Benzoyl-isochinuclidin krystallisierte in langen weißen Nadeln vom Schmp. 118°.

$C_{14}H_{17}ON$ (215.14). Ber. C 78.09, H 7.96, N 6.51. Gef. C 77.96, H 8.00, N 6.63.

0.0354 g Subst. in 0.5840 g Campher: $\Delta = 11.50^\circ$.

Ber. Mol.-Gew. 215.14. Gef. Mol.-Gew. 210.8.

b) Katalytische Reduktion: In einem Schüttelautoklaven aus Spezialstahl wurde eine Lösung von 2 g Lactam in 20 ccm wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von 2 g des Adkins'schen Kupfer-Chromoxyd-Katalysators¹³⁾ bei 250° und 225 Atm. 4 Std. mit Wasserstoff behandelt. Die erhaltene stark basisch riechende Flüssigkeit wurde vom Katalysator abfiltriert und mit 5-proz. Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Das Dioxan wurde auf dem Wasserbad im Vak. abgedampft und der zurückgebliebene Sirup mit etwa 20 ccm Wasser in einen Kolben mit seitlichem Ansatz übergespült, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Wasser-

¹³⁾ H. Adkins u. R. Connor, Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 1091 [1931]; R. Connor, K. Folkers u. H. Adkins, Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 1138 [1932]; Angew. Chem. **54**, 469 [1941].

dampf destilliert. Im Gegensatz zu der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol konnten nach etwa 10 Min. in den übergehenden Dämpfen keine basischen Anteile mehr festgestellt werden. Sauerstoffhaltige Basen (s. o.) hatten sich offenbar bei der katalytischen Reduktion nicht gebildet. Das Hydrochlorid wurde ebenfalls in die Benzoylverbindung und das Pikrat übergeführt. Beim Benzoylieren wurde ein viel reineres Produkt als früher erhalten. Die Ausbeute an *N*-Benzoyl-isochinuclidin betrug bei den verschiedensten Ansätzen zwischen 25—30% d. Th. bez. auf angewendetes Lactam (bei der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol maximal 5%; bei manchen Ansätzen wurde überhaupt kein festes Produkt gefaßt).

6) 4-Benzoylamino-1-methyl-cyclohexan.

p-Acet-toluidid: 50 g *p*-Toluidin wurden in siedendem trocknen Benzol gelöst und nach dem Entfernen der Flamme mit 50 g Essigsäureanhydrid versetzt (heftiges Aufsieden). Nach dem Erkalten erstarrte der ganze Kolbeninhalt zu einem Krystallbrei. Das gebildete *p*-Acet-toluidid wurde scharf abgesaugt, mit wenig kaltem Benzol gewaschen und nach dem Trocknen aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 155°. Ausb. 67 g (d. s. 96.2% d. Th.).

Hexahydro-*p*-acet-toluidid: 20 g Acet-toluidid wurden in 100 ccm Eisessig mit 2 g Platinoxid bei 50° hydriert. Die theoretisch erforderliche Menge Wasserstoff (9.68 l bei 20°) wurde in 3 Stdn. aufgenommen. Nach dem Einengen im Vak. erstarrte das Gemisch der beiden isomeren Acetylderivate zu einer schmierig-krystallinen Masse, die erst über Nacht im Vak.-Exsiccator über Ätzkali vollkommen fest wurde. Ausb. 20 g (96.1% d. Th.).

Hexahydro-*p*-toluidin-hydrochlorid: Ohne die Isomeren zu trennen, wurden die Acetylderivate im Bombenroht mit 40 ccm 10-proz. Salzsäure bei 120° 3 Stdn. verseift. Die salzsaure Lösung hinterließ einen Krystallbrei, der zur Entfernung der überschüss. Salzsäure über Nacht im Vak.-Exsiccator über KOH gehalten wurde. Ausb. 19 g (98.5% d. Th.).

4-Benzoylamino-1-methyl-cyclohexan: Das Gemisch der Hydrochloride wurde in 40 ccm Wasser mit überschüss. Soda und 19 g Benzoylchlorid geschüttelt. Die abgeschiedenen Benzoylprodukte wurden in Chloroform aufgenommen und wiederholt mit 5-proz. Natronlauge und dann mit Wasser bis zum Verschwinden der alkal. Reaktion gewaschen. Nach dem Einengen der über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösung blieben die Benzoylprodukte krystallin zurück. Das Rohprodukt schmolz sehr unscharf zwischen 122—128°. Nach wiederholter fraktionierter Krystallisation aus verd. Alkohol konnten die Isomeren voneinander getrennt werden. Sie zeigten die schon in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte¹⁴⁾: *cis*-4-*N*-Benzoylamino-1-methyl-cyclohexan 116°, die *trans*-Verbindung 181°.

C₁₄H₁₉ON (217.16) (*cis*-Verbindung). Ber. C 77.36, H 8.82, N 6.45.

Gef. „ 77.14, „ 8.54, „ 6.38.

C₁₄H₁₉ON (217.16) (*trans*-Verbindung). Ber. C 77.36, H 8.82, N 6.45.

Gef. „ 77.22, „ 8.81, „ 6.45.

Mischschmp. des *cis*-4-*N*-Benzoylamino-1-methyl-cyclohexan mit Benzoyl-isochinuclidin: 92°, das entspricht einer Erniedrigung von 26°. Die Stoffe waren also nicht identisch.

¹⁴⁾ Gutt, B. 40, 2066 [1907]; Skita u. Berendt, a. a. O.