

$\gamma$ -Amino-crotonsäure-lactam: 4.9 g  $\gamma$ -Phthalimido-crotonsäure-methylester (0.02 Mol) wurden mit 2 g Hydrazinhydrat (0.04 Mol) und 50 ccm Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei setzte sich allmählich ein Niederschlag von Phthalsäurehydrazid ab. Nach Beendigung der Reaktion gab man 50 ccm  $n$ HCl zu und erwärmte noch 30 Min. weiter. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. auf etwa 20 ccm eingeeengt. Nach längerem Stehen kristallisierte das Pyrrolon aus. Aus siedendem Wasser haarfeine farblose Nadeln; Ausb. an reinem Produkt 0.85 g (42% d. Th.) vom Schmp. 83°.



Weder mit Mineralsäuren noch mit Pikrinsäure ließen sich Salze des Pyrrolons darstellen. Bei 4stdg. Trocknen bei 105° verlor die Substanz 17.51% Wasser (ber. für 1  $H_2O$  17.83%). Die erstarrte Schmelze ergab den für wasserfreies Pyrrolon berechneten Stickstoffwert.



Die getrocknete Substanz begann bei etwa 140° unscharf zu sintern und ließ sich durch Umkristallisieren aus Wasser leicht wieder in das kristalline Hydrat verwandeln.

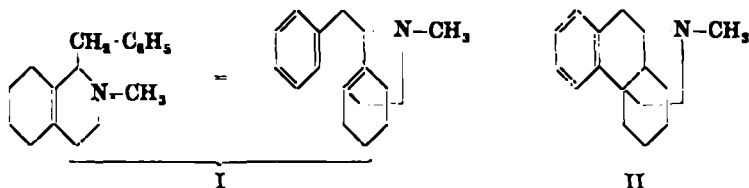
## 78. Rudolf Grewe, Heinrich Pohlmann und Margarete Schnoor: Ein neuer Weg zum Morphinan

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 5. März 1951)

*N*-Phenacetyl- $\beta$ -cyclohexenyl-äthylamin, welches sich nach Schneider und Hellerbach in die „Vorstufe“ und damit in Morphinan überführen läßt, wird auf einem neuen Wege auf der Basis von Cyclohexanon und Acetylen aufgebaut.

Isochinolin-Derivate vom Typ I lassen sich durch Erwärmen mit Phosphorsäure in Morphinan-Derivate vom Typ II überführen<sup>1)</sup>.



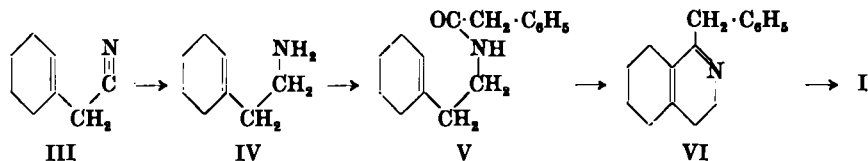
Dieser Ringschluß verläuft mit guten Ausbeuten; er bietet die bisher einzige Möglichkeit, das Grundgerüst des Morphins mit der richtigen räumlichen Konfiguration aufzubauen<sup>2)</sup>. Aus diesem Grunde kommt der „Vorstufe“ I eine erhöhte Bedeutung zu. Zu ihrer Darstellung sind wir bisher vom *Bz*-Tetrahydroisochinolin ausgegangen, welches sich mit dem Benzylrest unter gleichzeitiger Reduktion des Isochinolinringes auf verschiedenen Wegen zu I verbinden läßt. O. Schneider und J. Hellerbach<sup>3)</sup> haben kürzlich einen grundsätzlich anderen und wesentlich einfacheren Weg beschrieben. Sie gehen

<sup>1)</sup> R. Grewe, *Naturwiss.* **33**, 333 [1948]; R. Grewe u. A. Mondon, *B.* **81**, 279 [1948]; R. Grewe, A. Mondon u. E. Nolte, *A.* **564**, 161 [1949].

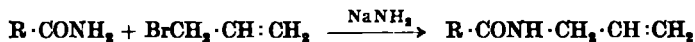
<sup>2)</sup> Vergl. Synthese des Isomorphinans; M. Gates, *Journ. Amer. chem. Soc.* **72**, 1141, 4839 [1950].

<sup>3)</sup> *Helv. chim. Acta* **33**, 1437 [1950].

aus vom Cyclohexanon, welches sie über das Nitril III in das Cyclohexenyl-äthylamin (IV) überführen. Aus diesem stellen sie mit Phenyl-acetylchlorid das Amid V dar, welches sich analog der Bischler-Napieralskyschen Synthese zu VI cyclisieren läßt. Das Jodmethylat der Base VI läßt sich zur Vorstufe I reduzieren.

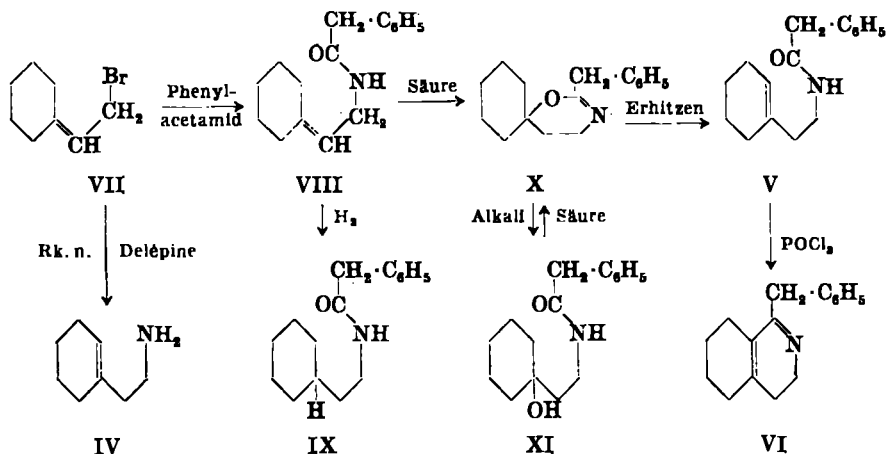


Auch wir haben einen im Prinzip gleichartigen Plan gefaßt, ihn jedoch auf einem anderen Wege zu verwirklichen gesucht, nachdem wir in Vorversuchen gefunden hatten, daß Säureamide glatt mit Allylbromid zur Reaktion zu bringen sind:



Die Reaktionsprodukte sind mit den auf bekannte Weise aus Allylamin herstellbaren Acylverbindungen identisch.

Der von uns daraufhin eingeschlagene Weg beginnt beim Äthynyl-cyclohexanol, welches aus Cyclohexanon und Acetylen leicht darstellbar ist. Die nächsten, in der Literatur<sup>4)</sup> ausführlich beschriebenen Schritte führen über



das Vinylcyclohexanol zum Cyclohexylden-äthylbromid (VII). Dieses Bromid liefert bei der aufeinanderfolgenden Behandlung mit Hexamethylentetramin und Säure (Delépine-Reaktion<sup>5)</sup>) ein primäres Amin, welches mit dem

<sup>4)</sup> N. A. Milas u. Mitarb., Journ. Amer. chem. Soc. 70, 1829 [1948]; J. W. Cook u. C. A. Lawrence, Journ. chem. Soc. London 1938, 58; K. Dimroth, B. 71, 1333 [1938]; P. Karrer u. F. Kehrler, Helv. chim. Acta 25, 29 [1942].

<sup>5)</sup> M. Delépine, Compt. rend. Acad. Sciences 120, 501 [1895]; F. L. Hahn u. H. Walter, B. 54, 1531 [1921].

ungesättigten Amin IV von Schnider und Hellerbach identisch ist. Der Ersatz des Broms durch die Aminogruppe ist also von einer Wanderung der Doppelbindung in den Ring begleitet. Wenn man dagegen das Bromid VII mit Phenylacetamid in der durch die Vorversuche mit Allylbromid erprobten Weise umsetzt, so behält die Doppelbindung ihre senicyclische Lage bei, und man erhält die Verbindung VIII. Diese liefert bei der katalytischen Hydrierung das Dihydroprodukt IX.

Die ungesättigte kristalline Verbindung VIII verwandelt sich beim Behandeln mit Säuren in eine gesättigte ölige Base X, die sich typisch wie ein 5,6-Dihydro-oxazin-Derivat<sup>6)</sup> verhält. Bei der Berührung mit feuchter Luft, schneller beim Erhitzen mit Laugen, addiert sie ein Mol. Wasser und liefert durch hydrolytische Aufspaltung des heterocyclischen Ringes die gesättigte, neutrale Oxyverbindung XI, die sich mit Säuren wieder in die ursprüngliche ölige Base zurückverwandelt. Die Doppelbindung der Oxazin-Base X ist Teil einer Iminoäther-Gruppierung. Es ist deshalb verständlich, daß sie unter gewöhnlichen Bedingungen katalytisch nicht hydrierbar ist. Unter energischen Bedingungen in saurer Lösung liefert X eine Hexahydroverbindung; es ist somit der aromatische Ring reduziert worden.

Die Oxazin-Base X ist im Vakuum unverändert destillierbar. Wenn man sie aber bei gewöhnlichem Druck einige Zeit auf etwa 160° erhitzt, so lagert sie sich quantitativ in die gesuchte Verbindung V um, die mit der von Schnider und Hellerbach beschriebenen identisch ist<sup>7)</sup>. Sie liefert bei der katalytischen Hydrierung erwartungsgemäß das bereits vorher dargestellte Dihydroprodukt IX.

Die Oxazinverbindung X und beide Verbindungen VIII und V haben die gleiche Summenformel  $C_{14}H_{21}NO$ , doch läßt sich nur die letztere zum Isochinolin-Derivat VI cyclisieren. Damit ist der Anschluß an die gesuchte Verbindungsklasse der „Vorstufen“ erreicht und zu den bereits bekannten Möglichkeiten zur Synthese des Morphinans eine weitere hinzugefügt.

#### Beschreibung der Versuche

*N*-Allyl-acetamid: 9 g Acetamid, gelöst in 200 ccm Benzol, werden mit 6.8 g Natriumamid 5 Stdn. unter Rückfluß und ständigem Rühren erhitzt. Es bildet sich ein voluminöser weißer Niederschlag der Natriumverbindung des Acetamids. Man fügt 18 g Allylbromid hinzu und erhitzt 18 Stdn. zum Sieden. Nach dem Abkühlen filtriert man vom entstandenen Natriumbromid und etwa nicht umgesetztes Natriumacetamid ab, dampft das Filtrat zur Trockne und destilliert den Rückstand i. Vak.: Sdp.<sub>14</sub> 97–102°; Ausb. 10.7 g (72% d.Th.). Das Produkt ist identisch mit dem auf anderem Wege erhältlichen *N*-Acetyl-allylamin<sup>8)</sup>.

*N*-Allyl-phenylacetamid: Eine Mischung von 10.2 g Phenylacetamid, 3 g Natriumamid und 100 ccm Toluol wird unter Rühren 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann fügt man 9.1 g Allylbromid hinzu und läßt etwa 20 Stdn. kochen. Nach dem Erkalten läßt sich die Mischung leicht filtrieren. Das Ungelöste liefert beim Behandeln mit Wasser 2.0 g nicht umgesetztes Phenylacetamid zurück. Die klare Toluollösung wird abgedampft

<sup>6)</sup> M. E. Smith u. H. Adkins, Journ. Amer. chem. Soc. 60, 407 [1938]; W. P. Ratchford, Journ. Amer. chem. Soc. 72, 3297 [1950].

<sup>7)</sup> Wir danken Hrn. Dr. Schnider, Basel, für die Überlassung eines Vergleichspräparates. <sup>8)</sup> O. C. Clayton, B. 28, 1666 [1895].

und der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert; glänzende, weiße Blättchen vom Schmp. 57°; Ausb., bez. auf verbrauchtes Phenylacetamid, 95% d. Theorie.

$C_{11}H_{13}ON$  (175.1) Ber. C 75.38 H 7.48 N 8.00 Gef. C 75.70 H 7.55 N 7.98

$\beta$ -Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin (IV): In einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter, werden 26 g ( $\frac{1}{5}$  Mol) Hexamethylentetramin in 260 ccm Chlorbenzol suspendiert und bei 35° mit 38 g ( $\frac{1}{5}$  Mol) Cyclohexyliden-äthylbromid (VII)<sup>4</sup> tropfenweise versetzt. Man rührt noch etwa 3 Stdn., saugt scharf ab, wäscht mit Äther nach und trocknet kurz im Vakuum. Das Produkt ist sauber genug zur Weiterverarbeitung; Ausb. 62 g (94% d. Th.), Schmp. nach dem Umlösen aus Methanol 162–169° (Zers.).

$C_{14}H_{25}N_4Br$  (329.3) Ber. C 51.06 H 7.65 N 17.02 Gef. C 51.08 H 7.45 N 16.52

33 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) dieses Produktes werden mit 150 ccm Alkohol und 50 ccm konz. Salzsäure vermischt und unter Luftabschluß bei Raumtemperatur 24 Stdn. kräftig gerührt. Man filtriert von den ausgeschiedenen Ammoniumsalzen ab, verdampft den Alkohol i. Vak., löst den Rückstand in Wasser, entfernt geringe Nebenprodukte durch Ausschütteln mit Äther, macht dann die wäbr. Schicht alkalisch und nimmt in Äther auf. Die äther. Lösung wird nach dem Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert: Stark ammoniakalisch riechende Flüssigkeit vom Sdp.<sub>11</sub> 72°; Ausb. 8.8 g (70% d. Th.).

Zur Charakterisierung wurden dargestellt das Pikrat vom Schmp. 172° und das Oxalat vom Schmp. 180°, beide aus wäbr. Alkohol, sowie das Hydrochlorid vom Schmp. 186°, aus Alkohol-Äther.

*N*-Phenacetyl-cyclohexyliden-äthylamin (VIII): 10 g Phenylacetamid werden in Benzollösung nacheinander mit 2.9 g Natriumamid und 14 g Cyclohexyliden-äthylbromid (VII)<sup>4</sup>, wie oben bei der Darstellung des *N*-Allyl-acetamids beschrieben, zur Umsetzung gebracht. Das Reaktionsprodukt wird aus Benzol-Petroläther umkristallisiert; Schmp. 102°, Ausb. 8 g (45% d. Th.).

$C_{16}H_{21}ON$  (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 78.60 H 8.57 N 5.85

*N*-Phenacetyl- $\beta$  cyclohexyl-äthylamin (IX): 0.5 g der vorstehenden Verbindung werden in 20 ccm Methanol gelöst und in Gegenwart von Palladiumkohle-Katalysator hydriert. Nachdem die für 1 Mol. ber. Menge Wasserstoff aufgenommen ist, wird das auf die übliche Weise isolierte Reaktionsprodukt aus Benzol-Petroläther umkristallisiert; Schmp. 75°, Ausb. fast quantitativ. Dergleiche Stoff wird erhalten, wenn man das *N*-Phenacetyl- $\beta$ -cyclohexenyl-äthylamin (V) in der beschriebenen Weise reduziert (Mischprobe).

2-Benzyl-6.6-spiropentamethylen-5.6-dihydro-1.3-oxazin (X): 3 g *N*-Phenacetyl-cyclohexyliden-äthylamin (VIII) werden durch  $\frac{1}{2}$  stdg. Erwärmen mit 10 ccm 50-proz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad in Lösung gebracht. Beim Abkühlen scheidet sich ein Teil des Reaktionsproduktes als Sulfat kristallin ab. Man bringt durch Zugabe von Wasser alles in Lösung, macht alkalisch und isoliert die sich abscheidende Base durch Aufnehmen in Äther; Sdp.<sub>0.2</sub> 123°, Ausb. 2.5 g (80% d. Th.). Das Produkt ist stark hygroskopisch, was sich bei der Elementaranalyse in einem zu niedrigen C-Wert bemerkbar macht:

$C_{16}H_{21}ON$  (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 77.91 H 8.71 N 5.50

Löst man die Base in feuchtem Äther und läßt das Lösungsmittel bei Raumtemperatur langsam abdunsten, so hinterbleibt ein kristallines Hydrat vom Schmp. 42°, welches beim Trocknen im Vak.-Exsiccator wieder zerfließt.

Zur Charakterisierung der Base dient das Pikrat, welches auf die übliche Weise hergestellt und aus Methanol umkristallisiert, bei 157° schmilzt.

$C_{16}H_{21}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$  (472.4) Ber. C 55.92 H 5.12 N 11.86 Gef. C 56.09 H 5.19 N 12.29

Die gleiche Base, identifiziert als Pikrat, wird erhalten, wenn man die isomere Phenacetyl-Verbindung V in der beschriebenen Weise mit 50-proz. Schwefelsäure erhitzt.

Die Base nimmt bei der Hydrierung in 0.1*n* salzsaure Lösung mit Platin-Katalysator (Adams) in 18 Stdn. etwa 3 Moll. Wasserstoff auf. Die entstehende Hexahydroverbindung liefert ein Pikrat vom Schmp. 165° (aus Methanol); Ausb. 80% d. Theorie.

$C_{27}H_{18}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$  (478.5) Ber. C 55.22 H 6.32 N 11.71 Gef. C 55.42 H 6.13 N 11.81

*N*-Phenacetyl- $\beta$ -[1-oxy-cyclohexyl-(1)]-äthylamin (XI): Eine Lösung von 0.1g der vorstehenden Base X in 5 ccm 80-proz. Alkohol wird mit 0.1 g Natriumhydroxyd 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen und Digerieren mit Wasser wird der Rückstand aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 110°, Ausb. 70% d. Theorie. Der gleiche Stoff wird erhalten, wenn man die Base mehrere Wochen an feuchter Luft stehen läßt.

$C_{16}H_{23}O_2N$  (261.3) Ber. C 73.53 H 8.87 N 5.36 Gef. C 73.69 H 8.86 N 5.23

*N*-Phenacetyl- $\beta$ -cyclohexenyl-äthylamin (V): 0.5 g der Base X werden im Ölbad 2 Stdn. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird i. Vak. destilliert (Sdp., 160°). Man erhält ein farbloses Öl, welches in der Vorlage sofort kristallin erstarrt; Schmp. 62°, Ausb. 0.50 g (95% d. Th.). Zur Analyse wird durch Lösen in Äther und starkes Abkühlen umkristallisiert; Schmp. 62°.

$C_{16}H_{21}ON$  (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 78.83 H 8.54 N 5.55

## 79. Wolfgang Langenbeck und Hans-Joachim Haase: Die Parahämatine von Naphthyl-imidazolen

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock]

(Eingegangen am 12. März 1951)

Während 4,5-Diphenyl-imidazol mit Hämin kein faßbares Parahämatin bildet, lassen sich aus 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazol und 4(5)-[Naphthyl-(2)]-imidazol leicht kristallisierte und beständige Parahämatine erhalten. Die Darstellung des bisher unbekanntenen 4(5)-[Naphthyl-(1)]-imidazols wird beschrieben.

Die Imidazol-parahämatine haben aus mehreren Gründen ein besonderes Interesse. Imidazole sind unter den organischen Basen bisher die einzigen, bei denen eine hohe Affinität zu den Häminen festgestellt werden konnte<sup>1</sup>). Bei anderen Heterocyclen, z. B. Pyridin<sup>2</sup>), ist die Affinität viel geringer. Ferner sind die Imidazol-parahämatine gegenüber Hämin und anderen Parahämatinen durch eine deutlich erhöhte katalytische Wirksamkeit ausgezeichnet<sup>3</sup>). Substitution im Imidazolkern hat einen starken Einfluß auf die Aktivität der Imidazol-parahämatine. Da der Imidazolkern, gebunden im Histidin, in allen Proteinen vorkommt, war es zu erwarten, daß im Hämoglobin, Methämoglobin und Cytochrom c die Bindung des Hämins an das Protein durch Vermittlung des Histidins erfolgt. Neuere Untersuchungen haben das auch bestätigt<sup>4</sup>).

<sup>1</sup>) W. Langenbeck, *Naturwiss.* **20**, 124 [1932]; *B.* **65**, 842 [1932].

<sup>2</sup>) H. Fischer, A. Treibs u. K. Zeile, *Ztschr. physiol. Chem.* **198**, 138 [1930].

<sup>3</sup>) W. Langenbeck, *Naturwiss.* **20**, 124 [1932]; *B.* **65**, 1750 [1932].

<sup>4</sup>) C. D. Coryell u. L. Pauling, *Journ. biol. Chem.* **182**, 769 [1940]; H. Theorell u. Å. Åkesson, *Science* **90**, 67 [1939]; *Biochem. Ztschr.* **301**, 201 [1939]; *Journ. Amer. chem. Soc.* **63**, 1804, 1818 [1941]; H. Theorell, *Erg. Enzymforsch.* **9**, 231 [1943]; *Ark. Kem. Mineral. Geol.* **16 A**, Nr. 14 [1943]; merkwürdigerweise finden in diesen späteren Arbeiten unsere oben genannten Untersuchungen über Imidazol-parahämatine aus dem Jahre 1932 keine Berücksichtigung. Sie scheinen also weitgehend unbekannt geblieben zu sein. Die von uns zuerst festgestellte hohe Affinität zwischen Imidazol und Hämin ist aber für diese Fragen gerade entscheidend. Auf die Bedeutung unserer Ergebnisse für die Konstitution des Methämoglobins hat der eine von uns (L.) *Naturwiss.* **20**, 124 [1932] u. *B.* **65**, 843 [1932] schon hingewiesen; vergl. a. W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **60**, 297, 299 [1948].