

Beim Entwickeln des Chromatogramms erhält man nach einem farblosen Vorlauf ein violettes Eluat, das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert. Nach dreimaliger Reinigung an einer frischen Säule ist das Präparat analysenrein. Tiefviolette Blättchen vom Schmp. 69°; Ausb. 260 mg (8,7% d. Th.).

$C_{12}H_{12}$ (156.2) Ber. C 92.26 H 7.74 Gef. C 92.17, 92.23 H 7.79, 7.73

Trinitro-benzolat: Molare Mengen 4.8-Dimethyl-azulen und Trinitrobenzol werden in absol. Methanol kurz aufgeköcht und das gebildete Trinitro-benzolat nach dem Erkalten abgesaugt. Braune Nadeln vom Schmp. 179–180° (aus Methanol).

Die von uns gefundenen Schmelzpunkte für das 4.8-Dimethyl-azulen (VI) und für sein Trinitro-benzolat stimmen mit denen der Literatur (69–70° bzw. 179–180°⁴⁾ überein.

Das gleiche gilt auch für die Absorptionskurve im sichtbaren Gebiet¹⁷⁾, für die folgende Maxima und Extinktionen gefunden wurden¹⁸⁾:

666 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2.16$), 607 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2.62$), 578 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2.66$) und 561 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2.71$).

256. Kurt Alder und Heinz Adolf Dortmann: Über den sterischen Verlauf der Reduktion von Pseudo-pelletierin. Die Konfiguration der *N*-Methyl-granatoline und ihrer Nor-Verbindungen

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rhein]

(Eingegangen am 14. September 1953)

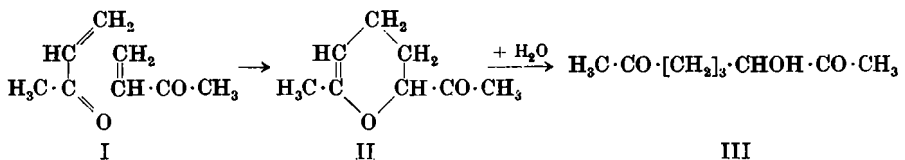
Die Reduktionsprodukte des jetzt auch in großen Mengen zur Verfügung stehenden Pseudo-pelletierins werden zum Gegenstand einer stereochemischen Studie gemacht.

Die Bestimmungen der Konfiguration von *N*-Methyl- ψ -granatolin und *N*-Methyl-granatolin nach drei verschiedenen, voneinander unabhängigen Methoden zeigen das gleiche Ergebnis: im *N*-Methyl- ψ -granatolin [Granatan-ol-(3 β)] liegt die *exo*-Form, im *N*-Methyl-granatolin [Granatan-ol-(3 α)] die *endo*-Form vor. Die gleiche Zuordnung gilt für die Nor-Verbindungen ψ -Granatolin [Nor-granatan-ol-(3 β)] und Granatolin [Nor-granatan-ol-(3 α)].

Die Anlagerung von katalytisch erregtem Wasserstoff an Pseudo-pelletierin ist also eine *exo*-Addition.

Die vorliegende Untersuchung knüpft in doppelter Weise an frühere Entwicklungen, die der eine von uns inauguriert und ausgebaut hat, an.

K. Alder, H. Offermanns und E. Rüden¹⁾ haben vor mehr als zehn Jahren erkannt, daß die Dimerisation des Vinyl-methylketons (I) eine Dien-Synthese darstellt, die nach dem Prinzip der „größten Sauerstoffdichte“ verläuft.



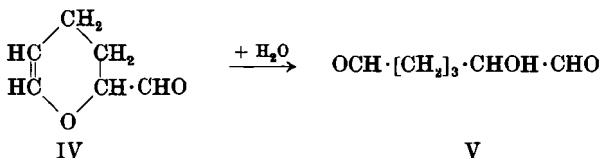
Als Enoläther der Struktur II erleidet das Dimere leicht eine Hydrolyse zum acyclischen Diketo-alkohol III. Da es sich bei den Dimerisationen um eine allgemeine Reak-

¹⁷⁾ Pl. A. Plattner, l. c.¹⁴⁾

¹⁸⁾ Alle Messungen im UV und im sichtbaren Gebiet erfolgten in Cyclohexan mit einem Unicam-Spektrophotometer.

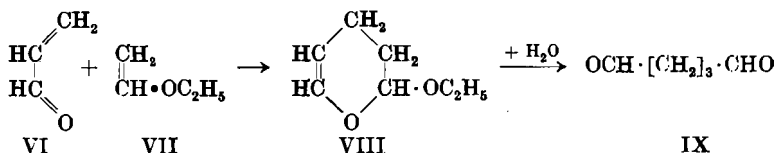
¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 905 [1941].

tion handelt²⁾, sind solche Dioxo-alkohole leicht zugänglich. So erhält man im einfachsten Fall aus dem dimeren Acrolein³⁾ (IV) den α -Oxy-adipin-dialdehyd (V).

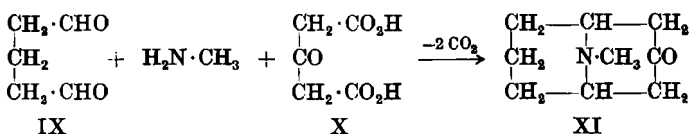


Eine wichtige Erweiterung erfuh diese Methode durch die Beobachtung von R. I. Longley und W. S. Emerson⁴⁾ bzw. wenig später auch von C. W. Smith, D. G. Norton und S. A. Ballard⁵⁾, wonach ebenso Vinyl-äther die Funktion des Philodiens in dieser Reaktion übernehmen können.

So führt die Kombination von Acrolein (VI) und Vinyl-äthyläther (VII) in sehr glatter Reaktion zum 2-Äthoxy-2.3-dihydro-1.4-pyran (VIII). Dadurch ist der Glutar-dialdehyd (IX) zu einer leicht zugänglichen Verbindung geworden⁶⁾:



Der neue Weg zu Dioxo-alkoholen und Dioxo-kohlenwasserstoffen besitzt als Grundlage und Ausgangspunkt für zahlreiche präparative Aufgaben Interesse. Zu ihnen gehört die Synthese von höheren Ringhomologen des Tropinons nach R. Robinson. Die nachfolgende Studie bedeutet einen ersten Schritt in der angezeigten Richtung. Die Kondensation von Glutar-dialdehyd (IX)⁶⁾ mit Methylamin und Aceton-dicarbonsäure (X) ergibt bekanntlich über die Dicarbonsäure Pseudo-pelletierin (XI). Führt man sie nach C. Schöpf unter physiologischen Bedingungen⁷⁾ durch, so wird spontan CO_2 abgespalten, und man erhält unmittelbar XI.



Mit der Anwendung der Dien-Synthese als Startreaktion für die Darstellung des Glutar-dialdehyds (IX) dürfte die präparative Methodik zur Gewinn-

²⁾ K. Alder, H. Offermanns u. E. Rüden, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 926 [1941].

³⁾ S. M. Scherlin, A. J. Berlin, T. A. Sserebrennikowa u. F. F. Rabinowitsch, C. **1989** I, 1971; K. Alder u. E. Rüden, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 920 [1941]; H. Schulz u. H. Wagner, Angew. Chem. **62**, 105 [1950]; R. R. Whetstone u. S. A. Ballard, Amer. Pat. 2639297 v. 30. 8. 1946.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **72**, 3079 [1950]. ⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 5267 [1951].

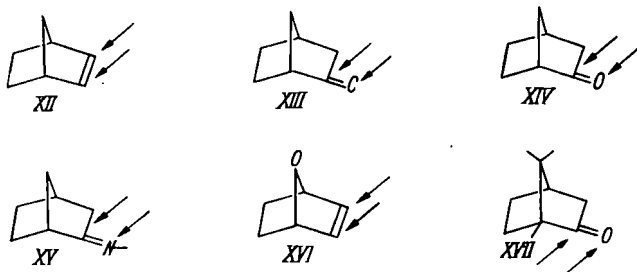
⁶⁾ Über die früheren Darstellungsmethoden des Glutar-dialdehyds siehe: C. Harries u. L. Tank, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1703 [1908]; F. G. Fischer, H. Düll u. L. Ertel, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1467 [1932]; R. Criegee, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 260 [1931]; K. Ziegler u. H. Wilms, Liebigs Ann. Chem. **567**, 31 [1950]; A. Stoll, A. Lindemann u. E. Jucker, Helv. chim. Acta **36**, 268 [1953].

⁷⁾ C. Schöpf u. G. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. **518**, 26 [1935].

nung dieses Alkaloids zu einem gewissen Abschluß gebracht worden sein. Der Versuch zeigte, daß auch größere Mengen des Pseudo-pelletierins in kurzer Zeit leicht hergestellt werden können, sofern nur die Kapazität der zur Verfügung stehenden Extraktions-Aggregate hinreichend ist.

Wir haben diesen Sonderfall an den Anfang unserer Bemühungen gestellt, nicht allein weil er zu einer bekannten Verbindung führt, sondern weil das Pseudo-pelletierin ein ideales Objekt für die Weiterentwicklung von Fragestellungen bietet, die an anderen Strukturtypen aufgetreten und bereits untersucht worden sind.

K. Alder und G. Stein⁸⁾ fanden seinerzeit, daß die Anlagerung von gewissen Addenden, wie Dienen, Phenylazid, Diazomethan und Diazo-essigester⁹⁾, von zwei Oxy-Gruppen nach G. Wagner sowie katalytisch erregtem Wasserstoff an das Bicyclo-[1.2.2]-hepten-System (XII) sterisch ausschließlich oder stark bevorzugt „von der Brücke her“ aus *exo*-Stellung erfolgt:



Für die katalytische Hydrierung konnte ein solcher sterischer Verlauf der Anlagerung auch bei semicyclischer Lage der C-C- (XIII), der C-O- (XIV), der C-N-(XV)-Doppelbindung festgestellt werden. Die Regel behält auch dann ihre Gültigkeit, wenn das C-Atom der Brücke durch Sauerstoff ersetzt wird (XVI)¹⁰⁾. Dagegen vermögen Substituenten, wie sie etwa im System des Camphers (XVII) vorliegen, den Einfluß des Ringsystems nicht nur aufzuheben, sondern in das Gegenteil umzukehren.

Eine genaue Kenntnis des sterischen Verlaufs chemischer Reaktionen ist Voraussetzung für die Beherrschung von Asymmetriezentren bei Synthesen natürlich auftretender Verbindungen. Das Streben nach einer Vervollkommnung unserer präparativen Methoden in dieser Richtung ist ein Kennzeichen der gegenwärtigen Entwicklung. Das Studium des sterischen Reaktionsverlaufes setzt Objekte voraus, die bei ihrer Umwandlung zu Verbindungen führen, welche in ihrer Konfiguration mit Sicherheit festzulegen sind. Diese Bedingungen werden im Falle der Addition von Wasserstoff an Pseudo-pelletierin (XI) unter Bildung des *N*-Methyl-granatolins (XXII) auf das beste erfüllt. Die großen Fortschritte, welche die Konfigurationsbestimmungen in der

⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 525, 183, 221 [1936].

⁹⁾ P. Schmitz, Diplomarbeit Köln, 1952.

¹⁰⁾ K. Alder u. K. H. Backendorf, Liebigs Ann. Chem. 525, 183 [1936]; R. B. Woodward u. H. Baer, J. Amer. chem. Soc. 70, 1161 [1948].

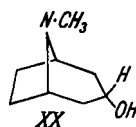
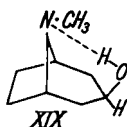
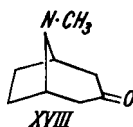
Reihe des Tropins in neuerer und neuester Zeit gemacht haben, sind auch der Behandlung des vorliegenden Problems zugute gekommen.

Sterischer Verlauf der Reduktion beim Tropinon und beim Pseudo-pelletierin

Die älteren Erkenntnisse über den sterischen Verlauf von Reduktionen cyclisch und semicyclisch gelagerter Doppelbindungen in bicyclischen Brückenring-Systemen erfahren durch die neueren Ergebnisse beim Tropinon (XVIII) und beim Pseudo-pelletierin (XI) eine wichtige Erweiterung und Ergänzung.

Es ist schon früher¹¹⁾ festgestellt worden, daß die Reduktion mit Natrium und Alkohol und auch diejenige mit Na-Amalgam sterisch kein einheitliches Bild bieten, ganz im Gegensatz zur katalytischen Hydrierung. Tropinon (XVIII) ergibt mit Natrium in Alkohol und auch mit Natriumamalgam¹²⁾ ψ -Tropin (XIX), dagegen liefert die elektrolytische Reduktion der Ketogruppe¹³⁾, ebenso wie die Reduktion durch Jodwasserstoff und Zink¹⁴⁾ und die katalytische Hydrierung mit Platindioxyd in Äthanol¹⁵⁾ Tropin (XX) als Hauptprodukt.

Da die *anti* (= *endo*)-Konfiguration des Tropins (XX) heute festliegt¹⁶⁾, ist der zuletzt genannte Vorgang als „*exo*-Addition“ zu formulieren, entspricht also sterisch vollkommen der katalytischen Hydrierung von Norcampher¹⁷⁾.



Ganz analog liegen die Verhältnisse bei der Reduktion des Pseudo-pelletierins (XI), die mit Natrium und Alkohol oder mit Natriumamalgam zum *N*-Methyl- ψ -granatolin (XXI)¹⁸⁾ führt, während die katalytische Hydrierung¹⁹⁾ ebenso wie die Reduktion mittels Jodwasserstoffsäure und Zink²⁰⁾ als Hauptprodukt *N*-Methyl-granatolin (XXII) liefert. Die elektrolytische Reduktion in schwefelsaurer Lösung nach R. Willstätter und H. Veraguth²¹⁾ ergibt *N*-Methyl-granatolin (XXII) und *N*-Methyl- ψ -granatolin (XXI) als Nebenprodukte des in der Hauptsache gebildeten Granatans.

¹¹⁾ K. Alder u. G. Stein, Liebigs Ann. Chem. 525, 230 [1936].

¹²⁾ R. Willstätter, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 936 [1896].

¹³⁾ M. Barrowcliff u. F. Tutin, J. chem. Soc. [London] 95, 1970 [1909].

¹⁴⁾ Chem. Fabrik Schering, Dtsch. Reichs-Pat. 96362; C. 1898 I, 1251.

¹⁵⁾ R. Willstätter u. F. Iglauer, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1170 [1900].

¹⁶⁾ L. R. Keagle u. W. H. Hartung, J. Amer. chem. Soc. 68, 1608 [1946].

¹⁷⁾ G. Fodor u. K. Nador, Nature [London] 169, 462 [1952], bzw. J. chem. Soc. [London] 1953, 721; A. Nickon u. L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 74, 5566 [1952].

¹⁸⁾ C. Kommpa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. 512, 172 [1934]; K. Alder u. G. Stein, Liebigs Ann. Chem. 525, 200 [1936].

¹⁹⁾ G. Ciamician u. P. Silber, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2738 [1893].

²⁰⁾ siehe Versuchsteil. ²⁰⁾ L. F. Werner, J. Amer. chem. Soc. 40, 669 [1918].

²¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1989 [1905].

Durch Vorwegnahme der im folgenden Absatz begründeten Konfigurationsordnung im Sinne von

N-Methyl-granatolin (XXII) = *anti*(= *endo*)-Form,

N-Methyl- ψ -granatolin (XXI) = *syn*(= *exo*)-Form

erkennen wir auch hier die katalytische Hydrierung des Pseudo-pelletierins (XI) sterisch als eine „von der Brücke her“ erfolgende *exo*-Addition.



Offenbar handelt es sich um ein allgemeines Phänomen, das von der Natur des Brückengliedes und von der Spannweite des peripheren Ringes weitgehend unabhängig ist.

Daß die Substitution der Brücke $>C(CH_3)_2$ beim Campher-Typ und $>N\cdot CH_3$ beim Tropinon-Typ sich verschieden auswirken, findet in der allgemeinen sterischen Funktion des dreiwertigen Stickstoffs seine Erklärung. Denn abgesehen davon, daß eine durch die Methylgruppe verursachte sterische Hinderung beim Tropinon (XVIII) infolge des 7-gliedrigen peripheren C-Ringes nicht mehr das gleiche Ausmaß wie beim Campher (XVII) haben dürfte, besteht auch für die Methylgruppe des Brücken-Stickstoffs die Möglichkeit, in eine der Ketogruppe abgewandte räumliche Lage durchzuschwingen.

Wir werden kaum fehlgehen, wenn wir anderen Abkömmlingen des Tropinons (XVIII), etwa den durch katalytische Hydrierung aus 6-Oxy-tropinon²²) bzw. 6.7-Dioxy-tropinon²³) (Teloidin) hervorgehenden Alkoholen 3.6-Dioxy-tropan (XXVII) bzw. 3.6.7-Trioxy-tropan (Teloidin) (XXVIII) – beide identisch mit den Alkamin-Komponenten der Alkaloide Valeroidin und Meteloidin – die gleiche *anti*(= *endo*)-Konfiguration an C_3 zuerteilen. Dann wird auch die Reduktion der entsprechenden Oxy-ketone mit Na und Alkohol bzw. Na-Amalgam Alkohole mit *syn*(= *exo*)-Konfiguration an C_3 ergeben.

Die Konfigurationsbeweise

Zur Konfigurationsableitung haben wir sowohl das Granatan-ol-(3 α) (XXII)* als auch die stereoisomere 3 β -Verbindung (XXI) nach bekannter Methode²⁴) entmethyliert und dadurch in ihre Nor-Verbindungen (analog XXII bzw. XXI) übergeführt.

Bei der Kondensation der 3 β -Verbindung mit *p*-Nitro-benzaldehyd nach der von E. Hardegger und H. Ott²⁵) beim ψ -Tropin (XIX) angewandten Methode gibt dieses Isomere den für die *syn*(= *exo*)-Stellung charakteristischen

²²) A. Stoll, W. Becker u. E. Jucker, Helv. chim. Acta **35**, 1263 [1952]; J. C. Sheeham u. B. M. Bloom, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3825 [1952].

²³) C. Schöpf u. W. Arnold, Liebigs Ann. Chem. **558**, 109 [1947]; J. C. Sheeham u. B. M. Bloom, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3825 [1952].

*) Bezüglich der Nomenklatur sei bemerkt, daß wir neben den alten Bezeichnungen auch die neuen Vorschläge von G. Fodor¹⁶) verwenden.

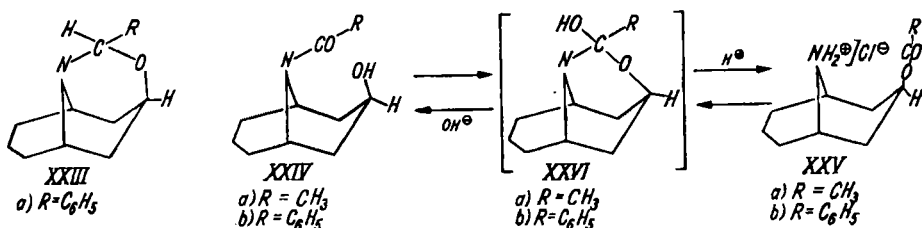
²⁴) G. Ciamician u. P. Silber, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2855 [1894].

²⁵) Helv. chim. Acta **36**, 1186 [1953].

Ringschluß zum Tetrahydro-*m*-oxazin (XXIII). Beim Versuch, das Isomere der α -Reihe analog umzusetzen, entstehen nur undefinierte, dunkelgefärbte Harze.

Die gleiche sterische Zuordnung des Granatolins zum α - und des ψ -Granatolins zum β -Typus folgt aus der Anwendung der von G. Fodor und K. Nador¹⁵⁾ und A. Nickon und L. F. Fieser¹⁶⁾ am Fall des Systems Tropin- ψ -Tropin (XX, XIX) demonstrierten Methode der stereospezifischen Acylgruppen-Wanderung auf das hier vorliegende Problem.

Bei dieser Reaktion wandern Acylgruppen unter dem katalytischen Einfluß von Säuren vom Stickstoff zum Sauerstoff, bei Zugabe von Alkalien in umgekehrter Richtung von Sauerstoff zum Stickstoff. Dabei wird wahrscheinlich die Zwischenstufe eines Ortho-säure-Derivates (XXVI) durchschritten. Dieser Funktionswechsel Amid (XXIV)—Ester (XXV) ist an die räumliche Nachbarschaft (*syn*-Stellung) der beiden Gruppen $>NH$ und $-OH$ gebunden. Bei ihrer *anti*-Stellung bleibt er aus.



Da bei der Entmethylierung der stereoisomeren Methyl-granatoline ein Konfigurationswechsel nicht eintritt, ist damit auch für sie die relative Lage der Gruppen $>N-CH_3$ und $-OH$ festgelegt:

N-Methyl- ψ -granatolin [Granatan-ol-(3 β)] (XXI) ist die *syn* (= *exo*)-

N-Methyl-granatolin [Granatan-ol-(3 α)] (XXII) ist die *anti* (= *endo*)-Verbindung.

Bei dem Isomerenpaar Tropin- ψ -Tropin (XX, XIX) sind für eine Konfigurationszuordnung auch die Methoden der Ultrarotspektroskopie von L. Zenitz und Mitarbb.²⁶⁾ herangezogen worden. Die Unterschiede in den Spektren der beiden Verbindungen beruhen darauf, daß in der *syn*-Form neben einer konzentrationsabhängigen, intermolekularen Wasserstoffbrücke eine starke, konzentrationsunabhängige intramolekulare Chelatbindung zwischen der $>N-CH_3$ - und $-OH$ -Gruppe vorhanden ist. Dagegen tritt beim *anti*-Isomeren lediglich eine konzentrationsgebundene, intermolekulare Beziehung auf.

Wir haben die UR-Spektren der beiden isomeren *N*-Methyl-granatoline (XXI, XXII) bei drei verschiedenen Konzentrationen aufgenommen²⁷⁾ und dabei Änderungen in den Intensitäten der beiden OH-Brücken-Banden festgestellt, die den beim Isomerenpaar Tropin- ψ -Tropin (XX-XIX) beobachteten völlig analog sind. Die spektroskopischen Untersuchungen führen also

²⁶⁾ B. L. Zenitz, C. M. Martini, M. Priznar u. F. C. Nachod, J. Amer. chem. Soc. 74, 5564 [1952].

²⁷⁾ Die Messung der UR-Spektren verdanken wir Herrn Dr. H. K. Schäfer. Ihre Diskussion im einzelnen wird an anderer Stelle erfolgen.

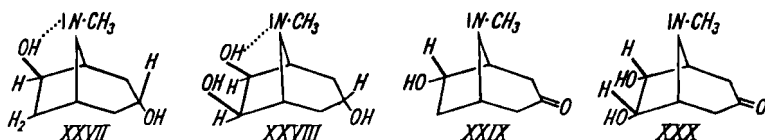
zu dem gleichen Schluß wie die Methoden der chemischen Konfigurationsermittlung:

N-Methyl- ψ -granatolin (XXI) ist der *syn*(=*exo*)-Typus,

N-Methyl-granatolin (XXII) stellt die *anti*(=*endo*)-Form vor.

Ausblick

Das Vorhandensein einer Wasserstoffbrücke im ψ -Tropin (XIX) und im *N*-Methyl- ψ -granatolin (XXI) zwischen der $>N-CH_3$ - und der $-OH$ -Gruppe in *syn*-Stellung legt den Gedanken nahe, in ihr die Ursache für ein anderes stereochemisches Phänomen zu erblicken. Die Alkamin-Komponenten der natürlichen Alkaloide Valeroidin und Meteloidin, das 3.6-Dioxy-tropan (XXVII) und 3.6.7-Trioxy-tropan (Teloidin) (XXVIII) besitzen nachweislich an C_6 bzw. C_6 und C_7 *syn*-Konfiguration der OH-Gruppen^{23, 28}.



Bezeichnenderweise entstehen auch bei der Synthese ihrer 3-Oxo-Derivate unter physiologischen Bedingungen nach C. Schöpf²³) und A. Stoll²²) aus *meso*-Weinsäure-dialdehyd bzw. Äpfelsäure-dialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbonensäure (X) ausschließlich die natürlichen Formen mit *syn*-ständigem Hydroxyl an C_6 bzw. C_6 und C_7 . Es liegt nahe, diese stereochemische Spezifität, die sowohl bei der Synthese *in vivo* als auch bei der Bildung *in vitro* beobachtet wird, als Folge der Tendenz, eine innermolekulare Wasserstoffbrücke aufzurichten, anzusehen.

‡ Dabei enthalten wir uns einer Aussage darüber, ob die eigentliche Kondensation über das Intermediärprodukt des Aldehydammoniaks²⁹) oder nach Art einer Aldol-Kondensation abläuft³⁰). Sicher ist jedoch, daß bei den Zwischenstufen der Reaktion selbst eine dirigierende Wirkung bezüglich der OH-Gruppen auftritt, die nur die Formen XXVII und XXVIII, aber nicht XXIX bzw. XXX entstehen läßt. Die Ursache dieser Selektivität kann nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse in der Ausbildung einer starken intramolekularen Chelatbindung $-OH \dots N(CH_3) <$ liegen.

Wir haben die Prüfung dieser Frage in Angriff genommen durch Übertragung der Robinsonschen Synthese auf das System α -Oxy-adipin-dialdehyd (V) (aus dimerem Acrolein (IV)), Methylamin und Aceton-dicarbonensäure (X), die hier zu einem Ringhomologen des Oxy-tropinons mit neun-

²²) W. Mitchell u. E. M. Trautner, J. chem. Soc. [London] 1947, 1330.

²⁹) Prof. C. Schöpf hatte die Freundlichkeit, uns darauf hinzuweisen, daß nach seiner Ansicht die Pseudo-pelletierin-Synthese über die Aldehydammoniak-Stufe verläuft.

³⁰) H. Henecka, Die Chemie der β -Dicarbonyl-Verbindungen, Springer-Verlag 1950, Seite 213.

gliedrigem peripheren Kohlenstoffring führen sollte. Die Konstitutions- und Konfigurationsermittlung des Kondensationsproduktes ist im Gange.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung dieser Untersuchung sehr zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Aceton-dicarbonssäure (X): Die Darstellung erfolgt nach Organic Syntheses³¹).

2-Äthoxy-2.3-dihydro-1.4-pyran (VIII) wird nach der Vorschrift von R. I. Longley und W. S. Emerson⁴) hergestellt.

Glutar-dialdehyd (IX) entsteht in guter Ausbeute durch Hydrolyse von 2-Äthoxy-2.3-dihydro-1.4-pyran nach Woods und Sanders³²).

Pseudo-pelletierin (XI): 100 g Aceton-dicarbonssäure, 60 g Methylamin-Hydrochlorid und 50 g frisch destillierter Glutar-dialdehyd werden nach K. Ziegler und H. Wilms⁶) in gepufferter, wäßriger Lösung miteinander kondensiert. Ausb. 72% d. Th. destilliertes Pseudo-pelletierin.

Granatan-ol-(3 β) (XXI): Nach G. Ciamician und P. Silber¹⁸) werden 77 g Pseudo-pelletierin (XI) in 1550 ccm absol. Äthanol gelöst. Innerhalb von 2 Stdn. gibt man in der Siedehitze 120 g Natrium in kleinen Stückchen so zu, daß der Rückfluß nicht nachläßt. Hat alles Natrium reagiert, wird die Mischung gekühlt, mit 600 ccm Wasser versetzt und unter vermindertem Druck auf etwa 200 ccm eingeeengt. Nach dem Abkühlen gibt man 200 ccm Wasser hinzu, äthert gut aus und trocknet die vereinigten Ätherextrakte über Magnesiumsulfat. Dabei hinterbleibt nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein brauner, fester Rückstand, der nach einmaligem Umkristallisieren aus Ligroin (60–70°) zwischen 85–90° schmilzt. Ausb. 63 g (81% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ligroin und Sublimieren i. Hochvak. schmilzt Granatan-ol-(3 β) bei 99–100°.

$C_9H_{17}ON$ (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02

Gef. C 69.49, 69.51 H 11.26, 11.14 N 8.50, 8.50

Das Pikrat schmilzt bei 284–285° (aus Wasser).

$C_9H_{17}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ (384.3) Ber. C 46.87 H 5.25 N 14.58

Gef. C 47.08 H 5.43 N 14.30

Nor-granatan-ol-(3 β) (analog XXI): Entsprechend der Vorschrift von G. Ciamician und P. Silber²⁴) werden 20 g Granatan-ol-(3 β) in 800 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 20 g Kaliumhydroxyd in 200 ccm Wasser mit 2200 ccm einer 2-proz. wäßrigen Kaliumpermanganat-Lösung unter Eiskühlung und intensivem Rühren oxydiert. Die Reaktion vollzieht sich leicht in der Kälte und ist nach etwa 2 Stdn. beendet. Man filtriert, wäscht das ausgefallene Mangandioxyd-hydrat mit kaltem Wasser mehrmals aus, säuert die vereinigten Filtrate mit Salzsäure an und dampft i. Vak. ein. Der feste, leicht gefärbte Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung durch Zugabe von Kaliumhydroxyd stark alkalisch gemacht.

Anschließend extrahiert man 70 Stdn. mit Äther, wobei sich die im Lösungsmittel schwer lösliche Base bereits kristallin abscheidet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleiben 14 g der Nor-Verbindung als leicht gefärbter Rückstand. Durch Umkristallisieren aus Essigester gewinnt man das Nor-granatan-ol-(3 β) (analog XXI) rein. Schmp. 133–134°.

$C_9H_{15}ON$ (141.2) Ber. C 68.04 H 10.71 N 9.92 Gef. C 68.10 H 11.02 N 10.23

Durch Einleiten von CO₂ in die alkoholisch-ätherische Lösung des Nor-granatan-ols-(3 β) erhält man das Carbamat vom Schmp. 139–141°.

$C_{17}H_{30}O_4N_2$ (326.4) Ber. N 8.58 Gef. N 8.43, 8.51

Zur Darstellung des Hydrochlorids werden 10 g Nor-granatan-ol-(3 β) in Dioxan gelöst und mit überschüss. 2nHCl in Dioxan versetzt. Nach dem Abdestillieren

³¹) Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 11.

³²) J. Amer. chem. Soc. 68, 2111 [1946].

des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt das Salz als weißer krist. Rückstand. Aus Alkohol Schmp. 305–306°.

$C_8H_{15}ON \cdot HCl$ (177.7) Ber. C 54.07 H 9.08 N 7.88
Gef. C 54.16, 54.13 H 9.18, 9.21 N 7.88, 7.86

Zur Darstellung des Pikrats werden 2 g Nor-granatan-ol-(3 β) in 10 ccm Wasser gelöst und mit etwas weniger als der ber. Menge wäßriger Pikrinsäure versetzt. Nadeln vom Schmp. 207–208° (nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser).

$C_8H_{15}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ (370.3) Ber. C 45.40 H 4.90 N 15.13
Gef. C 45.20, 45.26 H 4.83, 4.91 N 14.98, 14.92

Tetrahydro-*m*-oxazin (XXIII) aus Nor-granatan-ol-(3 β) und *p*-Nitro-benzaldehyd: 0.7 g Nor-granatan-ol-(3 β), 0.75 g *p*-Nitro-benzaldehyd und 40 ccm trockenes Chlorbenzol werden im Ölbad zum Sieden erhitzt. Im Verlaufe von etwa 2 Stdn. destilliert man rund 30 ccm des Lösungsmittels ab. Das Destillat erscheint von azeotrop mitgeführtem Wasser deutlich getrübt. Man füllt 30 ccm trockenes Chlorbenzol nach und destilliert abermals. Bei der dritten Destillation bleibt das übertriebene Lösungsmittel klar.

Man entfernt die leicht flüchtigen Anteile des Destillationsrückstandes i. Vak. und kristallisiert das in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltene Kondensationsprodukt aus trockenem Äther um; Schmp. 132–133°.

$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (274.2) Ber. C 65.67 H 6.61 N 10.21
Gef. C 65.58, 65.63 H 6.55, 6.59 N 9.97, 9.91

Das Oxazin kann auch i. Hochvak. bei einer Badtemperatur von 90–100° sublimiert werden.

Der Misch-Schmp. mit dem bei 134° schmelzenden Nor-granatan-ol-(3 β) zeigt eine starke Schmp.-Erniedrigung.

N-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 β) (XXIVa): 2 g Nor-granatan-ol-(3 β) werden mit der ber. Menge Essigsäure-anhydrid versetzt. Die Reaktion tritt unter Selbsterwärmung ein und wird durch 1stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt; Schmp. (aus Essigester-Ligroin) 123–124°.

$C_{10}H_{17}O_2N$ (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.78 H 9.50 N 7.58

Das Hydrochlorid wird wie das von Nor-granatan-ol-(3 β) gewonnen. Der stark hygroskopische Rückstand wird aus Alkohol-Äther umkristallisiert; Schmp. 144°.

$C_{10}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (219.7) Ber. N 6.37 Gef. N 6.05, 6.02

N-O-Acylgruppen-Wanderung: 0.7 g Hydrochlorid des *N*-Acetyl-nor-granatan-ols-(3 β) (XXIVa) werden 10 Min. im Ölbad auf 155–160° erhitzt. Dabei schmilzt das Ausgangsmaterial bei 144°, um nach kurzer Zeit fest zu werden. Das Reaktionsgut — aus Alkohol-Äther mehrfach umkristallisiert — schmilzt bei 246–247°. Keine Schmp.-Erniedrigung mit dem anschließend beschriebenen *O*-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 β)-Hydrochlorid (XXVa).

O-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 β)-Hydrochlorid (XXVa): 2 g Nor-granatan-ol-(3 β)-Hydrochlorid (analog XXI) werden mit einem kleinen Überschuß Acetylchlorid 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Aus Alkohol-Äther wiederholt umgelöst, schmilzt das Reaktionsprodukt bei 246–247°.

$C_{10}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (219.7) Ber. C 54.66 H 8.26 N 6.37
Gef. C 54.80, 54.84 H 8.43, 8.41 N 6.57

O-*N*-Acylgruppen-Wanderung: 0.8 g *O*-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 β)-Hydrochlorid (XXVa) löst man in Wasser und neutralisiert mit einem kleinen Überschuß 0.1*n* NaOH. Die wäßrige Lösung wird mit Essigester extrahiert. Beim Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt *N*-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 β), das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin bei 123–124° schmilzt und mit dem zuvor beschriebenen Produkt XXIV keine Schmp.-Erniedrigung gibt.

N-Benzoyl-nor-granatan-ol-(3 β) (XXIVb): 2 g Nor-granatan-ol-(3 β) werden nach Schotten-Baumann benzoiliert. Das Reaktionsprodukt schmilzt, aus Essigester umgelöst, bei 152–153°.

$C_{15}H_{19}O_2N$ (245.3) Ber. C 73.44 H 7.81 N 5.71
Gef. C 73.22, 73.46 H 7.41, 7.41 N 5.75, 5.77

N-O-Acylgruppen-Wanderung: 0.5 g *N*-Benzoyl-nor-granatan-ol-(3 β) (XXIVb) löst man in heißem Dioxan, fügt einen Überschuß an 5*n*HCl in Dioxan hinzu und erwärmt 30 Min. auf dem Wasserbad. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der feste Rückstand, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, schmilzt bei 265° und gibt keine Schmp.-Erniedrigung mit dem nachfolgend beschriebenen *O*-Benzoyl-nor-granatan-ol-(3 β)-Hydrochlorid (XXVb).

O-Benzoyl-nor-granatan-ol-(3 β)-Hydrochlorid (XXVb): 2g Nor-granatan-ol-(3 β)-Hydrochlorid erhitzt man mit etwas mehr als der ber. Menge Benzoylchlorid so lange im Ölbad auf 130°, bis die Chlorwasserstoff-Entwicklung nachgelassen hat. Man wäscht das Salz mit trockenem Äther und kristallisiert mehrmals aus Alkohol-Äther um; Schmp. 265°.

$C_{15}H_{19}O_2N \cdot HCl$ (281.8) Ber. C 63.93 H 7.15 N 4.97
Gef. C 63.90, 63.86 H 7.22, 7.15 N 4.87, 4.73

Granatan-ol-(3 α) (XXII): 50 g Pseudo-pelletierin (XI), gelöst in 500 ccm absol. Äthanol, hydriert man mit Raney-Nickel bei 50–60°/120 atm. Die Wasserstoff-Aufnahme ist nach einigen Stunden beendet. Man filtriert vom Katalysator ab und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Beim Erkalten kristallisiert die Base, die wegen der starken Hygroskopizität i. Hochvak. destilliert (Sdp._{0.4} 90–95°) und anschließend analysiert wird. Die Substanz muß unter sorgfältigem Verschuß gehalten werden.

$C_9H_{17}ON$ (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02
Gef. C 69.63, 69.60 H 11.20, 11.10 N 9.19, 9.15

Das Pikrat des Granatan-ols-(3 α) schmilzt, aus Alkohol umkristallisiert, bei 275 bis 276°.

$C_9H_{17}ON \cdot C_8H_3O_7N_3$ (384.3) Ber. C 46.87 H 5.25 N 14.58
Gef. C 46.96, 46.99 H 5.43, 5.43 N 14.66, 14.79

Nor-granatan-ol-(3 α) (analog XXII): Nach dem gleichen Verfahren, das schon zur Oxydation des Granatan-ols-(3 β) (XXI) benutzt wurde, werden 20 g des *endo*-isomeren Granatan-ols-(3 α) auf die beschriebene Weise in der Kälte mittels 2-proz. Kaliumpermanganat-Lösung zur Nor-Verbindung oxydiert. Aufarbeitung und Ausbeute sind die gleichen wie bei Nor-granatan-ol-(3 β).

Das Nor-granatan-ol-(3 α) kann aus Essigester-Ligroin umkristallisiert werden. Wegen seiner Hygroskopizität und der Eigenschaft, schnell CO₂ aus der Luft anzuziehen, wird es als Carbamat analysiert. Dieses erhält man, indem man die Base in wenig Alkohol löst, mit etwa der 4fachen Menge Äther versetzt und dann durch Einleiten von trockenem CO₂ das Carbamat ausfällt. Dieses schmilzt nach wiederholtem Umfällen bei 156 bis 158° (Zers.).

$C_{17}H_{30}O_4N_2$ (326.4) Ber. N 8.58 Gef. N 8.62, 8.39

Das Hydrochlorid, wie dasjenige der β -Verbindung (jedoch mit 5*n*HCl) gewonnen, schmilzt oberhalb von 280°.

$C_8H_{15}ON \cdot HCl$ (177.7) Ber. C 54.07 H 9.08 N 7.88
Gef. C 54.29, 54.21 H 9.24, 9.18 N 8.01, 7.99

Das Pikrat erhält man durch Vereinigen der wäßrigen Lösung beider Komponenten; Schmp. 192° (aus Wasser). Der Misch-Schmp. mit dem Pikrat des Nor-granatan-ols-(3 β) (Schmp. 207–208°) ist deutlich erniedrigt.

$C_8H_{15}ON \cdot C_8H_3O_7N_3$ (370.3) Ber. C 45.40 H 4.90 N 15.13
Gef. C 45.20, 45.30 H 4.91, 4.85 N 14.73, 14.78

***N*-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 α):** Erhalten aus 2 g Nor-granatan-ol-(3 α) und der ber. Menge Essigsäure-anhydrid, wie schon beschrieben. Schmp. 123–129° (aus Essigester-Ligroin). Im Gemisch mit *N*-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 β) (XXIVa) vom Schmp. 123–124° tritt Schmp.-Erniedrigung auf 104–105° ein.

$C_{10}H_{17}O_2N$ (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.61 H 9.54 N 7.20

Das Hydrochlorid, gewonnen mittels 5*n*HCl in Dioxan, schmilzt bei 98°.

$C_{10}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (219.7) Ber. N 6.37 Gef. N 6.21

Versuch einer *N*-O-Acylgruppen-Wanderung: Erhitzt man das *N*-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 α)-Hydrochlorid ebenso wie die analoge α - β -Verbindung 10 Min. auf 160°,

so erhält man ein öliges Reaktionsprodukt. Während des Versuches läßt sich eine Chlorwasserstoff-Abspaltung beobachten.

O-Acetyl-nor-granatan-ol-(3 α)-Hydrochlorid: Erhalten durch mehrstündiges Kochen des Nor-granatan-ol-(3 α)-Hydrochlorids mit überschüss. Acetylchlorid unter Rückfluß; Schmp. 234–235° (aus Alkohol-Äther).

$C_{10}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (219.7) Ber. C 54.66 H 8.26 N 6.37
Gef. C 54.55, 54.62 H 8.41, 8.47 N 6.45, 6.49

N-Benzoyl-nor-granatan-ol-(3 α): Aus Nor-granatan-ol-(3 α) durch Benzoylierung nach Schotten-Baumann; Schmp. 116–117° (aus Essigester-Ligroin).

$C_{15}H_{19}O_2N$ (245.3) Ber. C 73.44 H 7.81 N 5.71
Gef. C 73.09, 73.17 H 7.44, 7.41 N 5.85, 5.75

Versuch einer *N*-*O*-Acylgruppen-Wanderung: Behandelt man das *N*-Benzoylnor-granatan-ol-(3 α) ebenso wie sein *exo*-Isomeres mit Salzsäure in heißem Dioxan, so erhält man das Ausgangsmaterial zurück.

O-Benzoyl-nor-granatan-ol-(3 α)-Hydrochlorid: Man erhitzt Nor-granatan-ol-(3 α)-Hydrochlorid mehrere Stunden mit etwas mehr als der ber. Menge Benzoylchlorid auf 130°; Schmp. 251° (aus Alkohol-Äther).

$C_{15}H_{19}O_2N \cdot HCl$ (281.8) Ber. C 63.93 H 7.15 N 4.97
Gef. C 64.11, 64.15 H 7.04, 7.13 N 4.74, 4.80

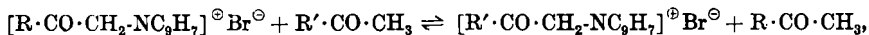
257. Fritz Kröhnke und Konrad Ellegast: Umphenacylierungen am Pyridinstickstoff

[Aus dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander A.G., Säckingen (Baden)]

(Eingegangen am 10. Oktober 1953)

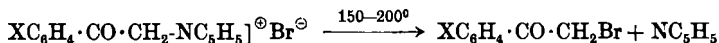
Substituierte Phenacyl-cyclammonium-Salze können beim Erhitzen mit Methylketonen unter bestimmten Voraussetzungen den substituierten Phenacylrest gegen den des Methylketons austauschen. Es handelt sich um eine Gleichgewichtsbeziehung, die an ziemlich enge Temperaturgrenzen gebunden ist.

Beim Kochen von *p*-Jodphenacyl-isochinoliniumbromid mit Acetophenon beobachteten wir die Bildung von Phenacyl-isochinoliniumbromid. Die nähere Untersuchung zeigte, daß es sich um eine Gleichgewichtsbeziehung handelt:

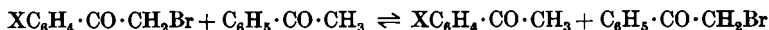


deren Geltungsbereich allerdings durch mehrere Umstände eingeschränkt wird. Wir erklären sie folgendermaßen:

Bei Temperaturen von besonders 150–200° dissoziieren Phenacyl-cyclammoniumhalogenide in Phenacylhalogenid und Cyclamin (Phase 1), z. B.:



Das substituierte ω -Bromketon setzt sich nun mit dem vorhandenen Methylketon ins Gleichgewicht (Phase 2):



Diese Bromierung durch Bromketone ist schon früher in unserem Laboratorium untersucht worden¹⁾. Beim Abkühlen vereinigt sich schließlich das Phenacylbromid mit dem Pyridin zum Phenacyl-pyridiniumbromid (Phase 3).