

*C*-[ $\beta$ -Phenyl-propionyl]-acetessigester (*Id*): Reinigung über das Kupfersalz ohne Destillation. Ausb. 31 % d. Th.

$C_{15}H_{18}O_4$  (262.3) Ber. C 68.68 H 6.92 Gef. C 69.02 H 7.23

Kupfersalz: Blaue Nadeln aus Äthanol, Schmp. 128°.

$[C_{15}H_{17}O_4]_2Cu$  (586.1) Ber. C 61.47 H 5.85 Gef. C 61.6 H 5.8

b) *Umsetzung mit Phosgen*

0.05 Mol *I* gibt man zu einer Lösung von 10 g *Phosgen* in 40 ccm Toluol und läßt unter Kühlung im Kältegemisch 16 ccm Pyridin zutropfen. Man rührt noch 2 Stdn. im Eisbad und gießt am nächsten Morgen auf Eis/Salzsäure. Nach dem Trocknen über  $CaCl_2$  treibt man das Toluol i. Vak. ab, preßt den Rückstand auf Ton und kristallisiert um. Weitere Reinigung durch Hochvakuumsublimation.

*Cyclischer Kohlensäureester des C-Phenylacetyl-acetessigesters (IIIa)*: Gelbliche Blättchen aus Benzol, Schmp. 108°, Ausb. 29 % d. Th.

$C_{15}H_{14}O_5$  (274.3) Ber. C 65.58 H 5.15 Gef. C 65.68 H 5.2

*Cyclischer Kohlensäureester des C-[ $\alpha$ -Naphthylacetyl]-acetessigesters (IIIb)*: Gelbe Nadeln aus Benzol/Petroläther, Schmp. 125°, Ausb. 51 % d. Th. Im UV-Licht gelbgrüne Fluoreszenz.

$C_{19}H_{16}O_5$  (324.3) Ber. C 70.36 H 4.97 Gef. C 70.71 H 5.06

c) *Totalhydrolyse*: Eine Probe der Verbindung *IIIb* wurde in kalte 2*n* NaOH eingetragen und nach vollständiger Lösung angesäuert. Aus der äther. Lösung des abgeschiedenen Öls fiel beim Schütteln mit wäbr. Kupferacetatlösung der Kupferkomplex des *C*-[ $\alpha$ -Naphthylacetyl]-acetessigesters (*Ib*) aus. Ausb. praktisch quantitativ.

## HORST PRACEJUS

### 2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6), ein mesomeriefreies Säureamid

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 27. Dezember 1958)

2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6) wird durch eine 12stufige Synthese in racemischer und optisch aktiver Form dargestellt. Dieses „Lactam“ ist aus sterischen Gründen keiner Säureamidmesomerie fähig. Die sich daraus ergebenden Eigenschaften — Basizität, Reaktivität und spektrales Verhalten — werden untersucht und diskutiert.

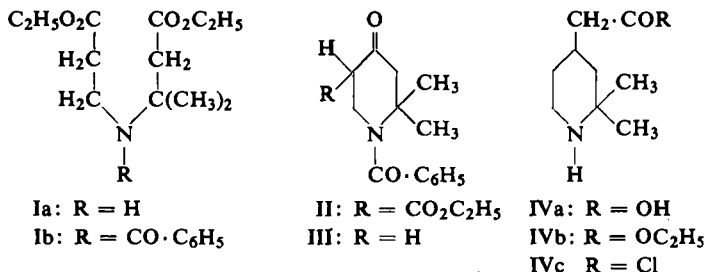
Bicyclische Lactame, deren N-Atom den „Kopf“ eines niedergliedrigen, symmetrischen Brückenringesystems (z. B. vom Chinuclidin-Typ) bildet, sollten praktisch frei von Säureamidmesomerie sein. Die Orbitale des Carbonyl- $\pi$ -Elektronenpaares und des einsamen Elektronenpaares am Stickstoff zeigen nämlich in solchen Verbindungen wegen der starr pyramidalen Konfiguration des N-Atoms ein Minimum an Über-

lappung<sup>1)</sup>. Anders ausgedrückt: Der partielle Doppelbindungscharakter der C—N-Bindung normaler Säureamide kann sich in den genannten Verbindungen wegen der Gültigkeit der Bredtschen Regel nicht ausbilden. Auf letzteren Sachverhalt hat R. LUKEŠ<sup>2)</sup> — in etwas anderer Form — bereits vor 20 Jahren aufmerksam gemacht und gezeigt, daß derartige Verbindungen durch die üblichen Lactamisierungsreaktionen nicht zugänglich sind. Einfache Vertreter dieser Verbindungsklasse blieben bis in die jüngste Zeit (siehe abschließende Notiz) anscheinend unbekannt.

Wir haben nun eine solche Verbindung — das 2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6) (VI) — dargestellt und an ihm einige Eigenschaften beobachtet, die für die Theorie der Säureamidfunktion von allgemeinerem Interesse sind.

#### A. SYNTHESE

β-Amino-isovaleriansäure-äthylester wurde mit 1 Mol. Acrylester in Gegenwart katalytischer Mengen an Essigsäure zur *N*-[β-Carbäthoxy-äthyl]-Verbindung Ia umgesetzt, deren *N*-Benzoylderivat Ib einer Dieckmann-Kondensation mit Na unterworfen wurde. Dabei entstand in maximal 40% Ausbeute ein cyclischer β-Keto-ester, der wahrscheinlich als 1-Benzoyl-2.2-dimethyl-5-carbäthoxy-piperidon-(4) (II) zu formulieren ist. Eine Ketonspaltung ergab 1-Benzoyl-2.2-dimethyl-piperidon-(4) (III), das durch Cyanessigester-Kondensation, katalytische Hydrierung, Totalhydrolyse, Decarboxylierung und eventuelle Veresterung in den Äthylester der *d,l*-2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure (IVb) übergeführt wurde.



Bis hierher lehnt sich die Synthese teilweise an eine von S. M. McELVAIN und G. STORK<sup>3)</sup> ausgearbeitete Vorschrift zur Darstellung des 3-Äthyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylesters an. Zwei Abweichungen erscheinen bemerkenswert: 1. Es gelang nicht, III (oder das debenzoylierte Piperidon) durch die übliche Ketonspaltung des β-Ketoesters II mit konz. Salzsäure zu erhalten; bei den entsprechenden Versuchen resultierten nur stark verharzte und nicht kristallisierende Produkte, die ihre Entstehung offenbar einer Spaltung der Bindung zwischen N- und tert. C-Atom verdanken (ähnliche Reaktionen wurden von F. S. KIPPING und F. GREASLEY<sup>4)</sup> und von J. J. RITTER und P. P. MINERI<sup>5)</sup> beschrieben). Die alkalische Ketonspaltung verlief hingegen glatt und lieferte sofort das reine, noch am N benzoyletierte Keton III.

<sup>1)</sup> Vgl. dazu B. M. WEPSTER in „W. Klyne und P. B. D. de la Mare, Progress in Stereochemistry, Teil 2“, Butterworths Scientific Publications London 1958, S. 99.

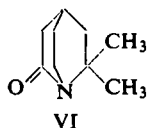
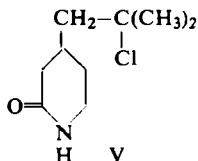
<sup>2)</sup> Collect. Trav. chim. Tchecoslov. 10, 148 [1938]; vgl. C. 1939 I, 370.

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 68, 1049 [1946]; G. STORK und S. M. McELVAIN, ebenda 68, 1053 [1946].

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 125, 2611 [1924].

<sup>5)</sup> J. Amer. chem. Soc. 70, 4045 [1948].

2. Analog ergab die Einwirkung von konz. Salzsäure auf den [1-Benzoyl-2.2-dimethyl-piperidyl-(4)]-cyanessigester und die nachfolgende „Veresterung“ keine Spur des gewünschten Esters IVb, sondern statt dessen Harze und geringe Mengen eines krist. Produktes, das als 4-[2-Chlor-2-methyl-propyl]-piperidon-(2) (V) identifiziert wurde. Die alkalische Hydrolyse der *N*-Benzoylgruppe gelang nur unter recht energischen Bedingungen, dann aber ohne weitere Komplikationen. — Auf die Labilität der Bindung zwischen *N*- und tert. C-Atom ist übrigens auch die relativ schlechte Ausbeute bei der Dieckmann-Kondensation zurückzuführen. Bei der Untersuchung der neutralen Nebenprodukte fanden sich nämlich beträchtliche Mengen an  $\beta$ , $\beta$ -Dimethyl-acrylsäure-äthylester, der nur durch Spaltung des Ausgangsmaterials (Ib) entstanden sein kann<sup>6)</sup>.



Der Ester IVb wurde durch saure Verseifung ( $\rightarrow$  IVa) und Chlorierung mit Thionylchlorid in das Hydrochlorid des Säurechlorids IVc übergeführt. Dieses verlor bei der Einwirkung von Trimethyl- oder Triäthylamin in Äther 2 Moll. HCl und ging dabei in das gesuchte 2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6) (VI) über, das nach der Vakuumsublimation als campherähnliche kristalline Masse von charakteristischem Geruch anfiel.

Aus optisch aktivem 2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigester (IVb) lassen sich analog die optischen Antipoden von VI darstellen. Die Antipodenspaltung von IVb gelingt über das neutrale Dibenzoyl-D-tartrat. Das schwerer lösliche Salz liefert bei der Zerlegung mit alkoholisch-ätherischer Salzsäure das *l*(-)-Esterhydrochlorid \*) in optisch reiner Form.

#### B. EIGENSCHAFTEN

Unter den durch die sterische Mesomeriehinderung bedingten Eigenschaften fällt vor allem die Basizität des Chinuclidons VI auf. Der  $pK_s$ -Wert  $5.33 \pm 0.05$  bei  $21^\circ$  liegt etwas höher als der des Pyridins oder Anilins. Normale Säureamide lassen dagegen nur sehr schwache basische Eigenschaften erkennen. So fanden R. HUISGEN und H. BRADE<sup>7)</sup> für eine Reihe substituierter Form- und Acetamide  $pK_s$ -Werte von  $+0.84$  bis  $-0.63$ .

Bei einem Vergleich dieser Werte muß man berücksichtigen, daß echte Säureamide — im Gegensatz zu VI — das Proton sehr wahrscheinlich nicht am *N*-, sondern am O-Atom addieren<sup>7,8)</sup>. Die äußerst geringe, direkt nicht meßbare *N*-Basizität der Amide kann man bei Kenntnis des von uns gemessenen  $pK$ -Wertes und der Mesomerieenergie leicht abschätzen. Wir

\*) Um den konfigurativen Zusammenhang der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen zu kennzeichnen, bezeichnen wir das (-)-Hydrochlorid von IVb und die davon abgeleiteten Verbindungen als *l*-Reihe. Aussagen über die absolute Konfiguration sind damit nicht beabsichtigt.

<sup>6)</sup> Offenbar handelt es sich im Prinzip um eine Umkehrung der kürzlich von R. KUHN und W. OSSWALD (Chem. Ber. 89, 1423 [1956]) angewendeten Na-katalysierten Addition von *N*-Acyl-aminosäureestern an aktivierte Doppelbindungen.

<sup>7)</sup> Chem. Ber. 90 1432 [1957]; vgl. auch R. HUISGEN, H. BRADE, H. WALZ und J. GLOGGER, Chem. Ber. 90, 1437 [1957].

<sup>8)</sup> F. KLAGES und E. ZANGE, Liebigs Ann. Chem. 607, 35 [1957].

verzichten hier auf die Angabe von Zahlen, weil die Ansichten über die Höhe der Amid-Mesomerieenergie noch ziemlich weit auseinander zu gehen scheinen.

Es erscheint bemerkenswert, daß VI zwar eine weit größere Basizität als gewöhnliche Säureamide, zugleich aber eine beträchtlich geringere als ähnliche sauerstofffreie aliphatische Amine besitzt; für Chinuclidin wird  $pK_s$  10.65 (22°)<sup>9</sup>, für 1.2.2.6.-Tetramethyl-piperidin 10.76 (30°)<sup>10</sup> angegeben. Die Basizitätsdifferenz von ca. 5.4  $pK$ -Einheiten dürfte vor allem dem induktiven Einfluß der C=O-Gruppe zuzuschreiben sein.

Der induktive Effekt ist hier offenbar von einer ähnlichen Größe wie derjenige der drei einem N-Atom benachbarten, wesentlich weniger polaren C-N-Bindungen im Urotropin ( $pK_s$  4.9<sup>11</sup>), was durchaus plausibel erscheint.

VI bildet ein kristallisiertes Hydrochlorid, das als echtes *N,N*-Dialkyl-carbonamidium-chlorid (vgl. I. c.<sup>8</sup>) formuliert werden muß. Dieses Salz wird in indifferenten Lösungen (Dimethylformamid) rasch zersetzt — anscheinend durch Polykondensation. Durch Wasser oder Alkohole wird es unter Sprengung der energiereichen „Lactam“-Bindung glatt hydrolysiert bzw. alkoholysiert (vgl. dazu I. c.<sup>8</sup>). Die Kinetik dieser Reaktionen läßt sich leicht polarimetrisch messen, wenn man von einem optisch aktiven Präparat ausgeht. Da das *l*-2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6)-hydrochlorid eine stark positive, die Hydrochloride der *l*-2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure und ihres Äthylesters hingegen eine schwach negative spezifische Drehung zeigen, beobachtet man — ähnlich wie bei der Rohrzuckerhydrolyse — im Verlauf der Reaktion eine Inversion. Eine Auswertung mehrerer Messungen ergab für beide Reaktionen einen streng pseudomonomolekularen Verlauf mit Halbwertszeiten von  $16 \pm 1$  Min. für die Hydrolyse bzw. 12 Stdn. für die Äthanolyse (Temp.  $20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ , Konz. 0.03–0.06 molar).

Während VI also in saurer Lösung außerordentlich rasch hydrolysiert, wird es von reinem Wasser bei 20° nur sehr langsam angegriffen. Auch kristallisiertes VI ist bei Raumtemperatur leidlich stabil, doch lassen sich schon nach 1–2 Tagen in den Präparaten merkliche Mengen an Polymerisat nachweisen.

Die ungewöhnliche Labilität der C-N-Bindung, die sich in allen diesen Reaktionen ausdrückt, hat ihren Grund in der bei VI und besonders bei dessen Hydrochlorid gegenüber echten Säureamiden stark gesteigerten Additionsfreudigkeit der C=O-Funktion. Offenbar liegt diese Funktion in einem ähnlichen Elektronenzustand wie in Ketonen\*) oder Säurechloriden vor. Darauf weisen auch das Elektronen- und das Molekülspektrum hin.

Wie die Abbildung zeigt, liegt das breite Absorptionsmaximum von VI ( $\lambda_{\text{max}}$  246  $m\mu$ ) zwischen denen des Acetylchlorids und des Cyclohexanons und übertrifft beide an Intensität ( $\log \epsilon$  2.09), *N*-Methyl-acetamid zeigt dagegen erst unterhalb von 210  $m\mu$  einen steilen, auf ein sehr kurzwelliges und hohes Maximum hindeutenden Anstieg der Kurve. — Im Infrarot findet man eine sehr starke Carbonylbande bei 5.77  $\mu$ , die

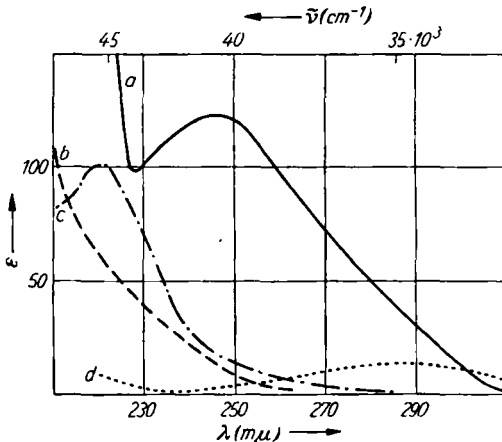
\*) Es ist uns bisher nicht gelungen, durch Reaktion von VI mit Hydroxylamin zu einem definierten Produkt zu gelangen, obgleich zweifellos eine Umsetzung stattfindet. Die Versuche sollen mit größeren Mengen und unter anderen Bedingungen wiederholt werden.

<sup>9</sup>) V. PRELOG, zitiert bei B. M. WEPSTER, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **71**, 1171 [1952].

<sup>10</sup>) H. K. HALL JR., *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5444 [1957].

<sup>11</sup>) J. M. KOLTHOFF, *Z. anorg. allg. Chem.* **115**, 168 [1921].

gegenüber der des *N*-Methyl- $\alpha$ -piperidons<sup>12)</sup> \*) (und anderer *N,N*-Dialkylamide) um ca.  $0.3 \mu$  zu kürzeren Wellen hin verschoben ist und im Gebiet der Keton- und Säurechlorid-Carbonylabsorption liegt.



UV-Spektren. a) VI in Cyclohexan, b)  $\text{CH}_3\text{CONHCH}_3$  in Benzin<sup>13)</sup>, c)  $\text{CH}_3\text{COCl}$  in Benzin<sup>13)</sup>, d) Cyclohexanon in Heptan<sup>14)</sup>

Am IR-Spektrum des 2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6)-hydrochlorids ist neben der sehr starken  $\text{N}^{\oplus}-\text{H}$ -Absorption bei  $4.30 \mu$  besonders die ungewöhnlich kurzwellige  $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung bei  $5.56 \mu$  \*\*) interessant. C. G. CANNON<sup>15)</sup> beobachtete nämlich an Mischungen von *N*-Äthyl-acetamid und  $\text{HCl}$  in  $\text{CCl}_4$  das Auftreten einer schwachen Bande bei  $5.81 \mu$ ,

die er als Carbonylabsorption einer Verbindung vom Typus  $\left[ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{N}^{\oplus} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{array} \right] \text{Cl}^{\ominus}$  deutete.

Gegen eine solche Deutung wurden von HUISGEN und BRADE<sup>7)</sup> Bedenken erhoben. Unser IR-Spektrum, das an einer authentischen Verbindung der vorstehenden Formel erhalten wurde, scheint diese Bedenken zu unterstreichen. Allerdings hat Cannon seine Messung in Lösung vorgenommen, während unser Präparat wegen seiner Labilität nur als  $\text{KBr}$ -Preßling untersucht werden konnte. Die dadurch entstehenden Differenzen sind schwer abzuschätzen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß alle beobachteten Eigenschaften unseres Chinuclidons – die relativ hohe Basizität des Stickstoffs, die Reaktionsfreudigkeit des  $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ -Systems und das spektrale Verhalten – mit der Annahme einer sehr weitgehenden oder vollständigen Mesomeriehinderung im Einklang stehen.

Während der Durchführung dieser Untersuchungen erschienen zwei Arbeiten, die den vorliegenden Gegenstand berühren. Eine amerikanische Arbeitsgruppe<sup>16)</sup> beschrieb kürzlich

\*) Beide Substanzen wurden als Filme gemessen.

\*\*) Eine zweite, nur schwach ausgeprägte Bande bei  $6.19 \mu$  scheint eine Verunreinigung des Präparates durch polymeres Amid anzudeuten.

<sup>12)</sup> O. E. EDWARDS und T. SINGH, *Canad. J. Chem.* **32**, 683 [1954]; vgl. *C. A.* **48**, 13430 [1954].

<sup>13)</sup> Nach S. NAKAKURA, *Bull. chem. Soc. Japan* **25**, 164 [1952].

<sup>14)</sup> Nach H. L. DONLE und G. VOLKERT, *Z. physikal. Chem., Abt. B* **8**, 60 [1930].

<sup>15)</sup> *Mikrochim. Acta [Wien]* **1955**, 555.

<sup>16)</sup> S. UYEO, H. M. FALES, R. J. HIGHET und W. C. WILDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2590 [1958].

die Synthese dreier polycyclischer, vom Hämnanthidin abgeleiteter Lactame durch Oxydation der entsprechenden sekundären  $\alpha$ -Aminoalkohole. Diesen Verbindungen liegt ein 1-Aza-3,4-benzo-bicyclo-[3.2.1]-octenon-(2)-Skelett zugrunde, für das die Verfasser einen aminoketonähnlichen Charakter annehmen und durch die Spektren bestätigt sehen. Wir halten aus theoretischen Gründen die Hinderung der Lactam-Mesomerie in diesen Stoffen für nicht ganz so vollständig wie in den „Lactamen“ vom  $\alpha$ -Chinuclidon-Typ. — 1957 berichteten L. N. JACHONTOW und M. V. RUBZOW<sup>17)</sup> über die Synthese des Chinuclidons-(2), ohne allerdings auf dessen elektronische Besonderheiten und die daraus folgenden Eigenschaften hinzuweisen. Wir beschäftigen uns z. Z. etwas eingehender mit dieser Verbindung. Darüber sowie über weitere chemische und physikalische Untersuchungen an  $\alpha$ -Chinuclidonen soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Herrn Prof. Dr. LANGENBECK danke ich für die großzügige Förderung meiner Arbeiten. Ferner gilt mein Dank den Herren Dr. KÖNNECKE und KIPKE vom Institut für Verfahrenstechnik der organischen Chemie in Leipzig für die Aufnahme der Infrarotspektren.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte nach KOFLER, korrr.; Siedepunkte unkorrr.

*$\beta$ -Amino-isovaleriansäure-äthylester*: Nach M. D. SLIMMER<sup>18)</sup> aus  $\beta,\beta$ -Dimethyl-acrylsäure mit konz.  $NH_3$  im Autoklaven bei 150° erhaltene rohe  $\beta$ -Amino-isovaleriansäure wurde i. Vak. getrocknet und mit alkohol. Salzsäure verestert<sup>18)</sup>. Aus dem sirupösen Esterhydrochlorid wurde der Ester, wie bei IVb beschrieben, mit KOH in Freiheit gesetzt und i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>13</sub> 64–68°; Ausb. ca. 50 % d. Th., bezogen auf  $\beta,\beta$ -Dimethyl-acrylsäure.

*$\beta$ -[N-( $\beta$ -Carbäthoxy-äthyl)-amino]-isovaleriansäure-äthylester (Ia)*: 145.1 g (1.00 Mol)  *$\beta$ -Amino-isovaleriansäure-äthylester* wurden mit 119 ccm (110 g, 1.1 Mol) frisch i. Vak. destilliertem Acrylsäure-äthylester und 0.6 ccm (0.01 Mol) Eisessig gemischt und 24 Stdn. bei 50° sowie weitere 48 Stdn. bei 60° sich selbst überlassen. Dann verdünnte man mit 300 ccm Äther, schüttelte zweimal mit je 20 ccm 20-proz.  $K_2CO_3$ -Lösung kräftig durch und trocknete dann über  $K_2CO_3$  oder  $Na_2SO_4$ . Nach Abdampfen des Äthers fraktionierte man i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 218–225 g (89–92 % d. Th.) farbloses, fast geruchloses Öl vom Sdp.<sub>1.5</sub> 111–114°,  $n_D^{20}$  1.4418,  $d_4^{20}$  0.988.

$C_{12}H_{23}NO_4$  (245.3) Ber. C 58.75 H 9.45 N 5.71 Gef. C 58.64 H 9.15 N 6.07

*$\beta$ -[N-( $\beta$ -Carbäthoxy-äthyl)-N-benzoyl-amino]-isovaleriansäure-äthylester (Ib)*: Zu 122.5 g (0.50 Mol) Ia, gelöst in 600 ccm absol. Benzol, gab man tropfenweise nacheinander unter Rühren 61 ccm (0.529 Mol) reines Benzoylchlorid und 74 ccm (0.533 Mol) Triäthylamin. Man überließ die Mischung 3 Stdn. sich selbst und erhitzte sie dann 1 Stde. auf dem Dampfbad. Nach dem Abkühlen wurde das Triäthylamin·HCl abgesaugt und dreimal mit Benzol gewaschen. Das Filtrat wusch man mit 2n  $Na_2CO_3$ , 2n  $H_2SO_4$  und Wasser, trocknete es mit  $Na_2SO_4$  und destillierte das Benzol zuerst bei Normaldruck, dann im Wasserstrahlvakuum und zuletzt bei 120°/2 Torr ab. Der Rückstand — ein hellgelbes, zähes Öl,  $n_D^{20}$  ca. 1.5042 bis 1.5046 — war zur Weiterverarbeitung rein genug; Ausb. 157–160 g (90–93 % d. Th.). Das Produkt kann im Ölpumpenvakuum destilliert werden, Sdp.<sub>2-3</sub> 210–215°,  $n_D^{20}$  1.5043.

*1-Benzoyl-2,2-dimethyl-5(?)-carbäthoxy-piperidon-(4) (II)*: 139.6 g (0.40 Mol) Ib wurden auf einmal zu einer Suspension von 9.40 g (0.41 g-Atom) Na-Sand in 400 ccm absol. Benzol

<sup>17)</sup> J. allgem. Chem. (russ.) 27 (89), 72 [1957]. <sup>18)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 400 [1902].

gegeben und nach Zugabe von ca. 1 ccm absol. Äthanol 12—15 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei rührte man heftig, solange es die Konsistenz der Mischung zuließ. Nach Beendigung der Reaktion zersetzte man das Enolat unter Eiskühlung durch Schütteln mit 280 ccm 10-proz. Essigsäure. Die wäbr. Schicht wurde verworfen, die benzolische 1:1 mit Äther verdünnt, gegebenenfalls filtriert, auf 0° gekühlt und dreimal mit je 140 ccm eiskalter 1 *n* NaOH extrahiert. Die alkalischen Extrakte wurden sofort mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und der ausgeschiedene β-Ketoester in 1/2 l Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wusch man mehrmals mit verd. Hydrogencarbonat und Wasser, trocknete sie mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engte auf ca. 200 ccm ein. Bei -10° schied sich die Hauptmenge des Produktes in fast farblosen Kristallen vom Schmp. 74—78° aus. Einengen der Mutterlauge auf ca. 60 ccm lieferte eine gelbliche Nachfraktion. Gesamtausb. 44—48 g (36.2—39.6 % d. Th.). Farblose Nadeln (aus Äther), Schmp. 79.5—81.0°.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (303.3) Ber. C 67.30 H 6.98 Gef. C 67.77 H 7.20

Kalium oder K-tert. butylat erbrachten keine wesentlich besseren Resultate.

*1-Benzoyl-2.2-dimethyl-piperidon-(4) (III)*: 30.3 g (0.10 Mol) *II* wurden mit 103 mVal ca. 1 *n* KOH so lange geschüttelt, bis sich fast alles gelöst hatte, und dann 18 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Die zweiphasige Mischung wurde noch heiß in eine Porzellanschale gegossen und der anfallende Kristallkuchen durch Dekantieren und mehrfaches dekantierendes Waschen mit Wasser von der wäßrigen Mutterlauge befreit. Das Rohprodukt wurde zerkleinert, getrocknet, 15 Min. mit 200 ccm Äther gekocht und mindestens 2 Stdn. unter dem Äther stengelassen. Beim Absaugen blieben als 1. Fraktion 12.8 g nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 114—117°. Die Mutterlauge wurde mehrmals mit 2 *n* NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt, wobei weitere 6.4 g eines gelblichen Produktes vom Schmp. 110—116° anfielen. Gesamtausb. 19.2 g (83 % d. Th.), bei sehr unreinem Ausgangsmaterial etwas weniger. Kristalle (aus Äther), Schmp. 116—117°.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.3) Ber. C 72.69 H 7.41 N 6.05

Gef. C 72.74 H 7.23 N 6.19 Mol.-Gew. 222 (in Campher)

Die Substanz löst sich in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ohne Halochromieerscheinungen, es liegt also offenbar kein α,β-ungesättigtes Keton vor.

*[1-Benzoyl-2.2-dimethyl-piperidyliden-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (cis-trans-Isomeren-gemisch)*: 23.1 g (0.10 Mol) *III*, 11.9 g (0.105 Mol) *Cyanessigester*, 2.3 g Ammoniumacetat, 5 ccm Eisessig und 25 ccm Benzol wurden an einem mit Wasserabscheider versehenen Rückflußkühler 4 Stdn. gekocht, wobei sich ca. 3.5 ccm wäbr. Phase abschieden. Dann verdünnte man mit 400 ccm Benzol, wusch die Lösung mit Wasser, verd. Hydrogencarbonat, verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und wieder mit Wasser, trocknete mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, engte auf 300 ccm ein und filtrierte über eine ca. 100 g aktives Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> enthaltende Säule, die mit Benzol nachgewaschen wurde. Das eingedampfte Filtrat wurde mit 100 ccm Äther aufgeköcht und bei -10° zur Kristallisation stengelassen. Man erhielt so 26.5 g fast farblosen Esters vom Schmp. 128—136° und durch Einengen der Mutterlauge weitere 2.5 g vom Schmp. ca. 120—129°. Gesamtausb. 29.0 g (89 % d. Th.). Zur Analyse wurde je einmal aus Isopropylalkohol und Methanol umkristallisiert; Schmp. 131—136.5°.

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (326.4) Ber. C 69.91 H 6.79 N 8.58 Gef. C 70.25 H 6.84 N 8.48

*[1-Benzoyl-2.2-dimethyl-piperidyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (Diastereomergemisch)*: 32.6 g (0.100 Mol) des vorstehenden Esters, gelöst in 300 ccm frisch über Na destilliertem Dioxan, nahmen in Gegenwart von 340 mg PtO<sub>2</sub> bei Raumtemperatur in etwa 10—15 Stdn. die ber. Menge *Wasserstoff* auf. Das durch Eindampfen der filtrierten Lösung i. Vak. als sehr zähes, fast farbloses Öl gewonnene Rohprodukt war für die Weiterverarbeitung rein

genug. Zur Analyse wurde eine Probe i. Hochvak. destilliert, Sdp. 143–147°/10<sup>-4</sup> Torr; das farblose Destillat kristallisierte nach mehrwöchigem Stehenlassen: Schmp. 81–105°.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (328.4) Ber. C 69.49 H 7.37 N 8.53 Gef. C 69.47 H 7.20 N 8.45

*d,l*-2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (IVb): Das vorstehend beschriebene Rohprodukt (0.1 Mol) wurde mit 350 ccm Wasser und 84 g festem KOH versetzt und von dieser Lösung im Verlaufe von 2 Stdn. ca. 100 ccm Wasser (zusammen mit NH<sub>3</sub> und Dioxanresten) abdestilliert. Die zurückgebliebene Lösung wurde im Autoklaven 24 Stdn. auf 140 bis 150° erhitzt. Dann verkochte man die NH<sub>3</sub>-Reste, filtrierte und säuerte die Lösung unter guter Kühlung vorsichtig mit halbkonz. Salzsäure an. Nach kurzem Stehenlassen wurde die ausgeschiedene Benzoesäure abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 10.7 g (88 % d. Th.). Das Filtrat wurde durch Ausäthern von Benzoesäureresten befreit und i. Vak. so weit wie möglich eingeeengt.

Zur Ausfällung der Hauptmenge an KCl setzte man das doppelte Vol. an Äthanol zu und kühlte auf –10°. Nach einigen Stdn. saugte man ab und wusch das KCl mit Äthanol nach. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwecks Decarboxylierung 1 Stde. auf 200° (Ölbadtemperatur) erhitzt. Das so gewonnene rohe IVa-Hydrochlorid wurde durch 2stdg. Kochen mit 300 ccm absol. alkoholischer HCl verestert, die Lösung i. Vak. eingedampft und die Veresterung noch einmal in der gleichen Weise wiederholt. Das sirupös anfallende Ester-hydrochlorid wurde in 35 ccm absol. Äthanol gelöst, mit 35 ccm absol. Äther versetzt und durch tropfenweisen Zusatz von 10 n NaOH annähernd neutralisiert. Dann setzte man den Ester unter Schütteln und guter Kühlung (<0° Innentemperatur!) mit weiteren 12 ccm 10 n NaOH in Freiheit\*) und extrahierte ihn sofort aus der Mischung mit 4 × 200 ccm Äther. Nach guter Trocknung wurde der Äther verjagt und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Sdp.<sub>ca. 0.5</sub> 82–83°, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4588. Ausb. 12.0 g (60 % d. Th.). Zur Analyse wurde eine Probe redestilliert.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (199.3) Ber. C 66.29 H 10.62 Gef. C 66.60 H 10.47

Wenn man Vorlauf und Rückstand mit dem wäbrig-alkalischen Rückstand der Hydrochlorid-Zersetzung vereinigte, mit Salzsäure ansäuerte, wie oben von der Hauptmenge der anorganischen Salze befreite und erneut veresterte, erhielt man analog eine zweite, fast ebenso reine Esterfraktion (ca. 2.7 g). Die Gesamtausbeute betrug somit 74 % d. Th., bezogen auf vorvorstehenden ungesätt. Ester.

Das Hydrochlorid von IVb wurde in üblicher Weise mit HCl aus schwach alkoholhaltiger, absol.-ätherischer Lösung gefällt. Nach Rekrystallisation aus absol. Äthanol/Äther, Schmp. 144–146.5°, Reinausb. 93 % d. Th.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (235.8) Ber. N 5.95 Gef. N 6.32

Das Pikrat kristallisiert sehr langsam aus einer äquimolaren Lösung der beiden Komponenten in absol. Äther. Schmp. 169.5–171°.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (428.4) Ber. N 13.08 Gef. N 13.24

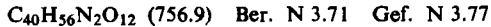
*l*(–)-2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester-hydrochlorid (*l*-IVb·HCl): 5.98 g (30.0 mMol) des *racem.* Esters IVb werden in 5 ccm absol. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 3.67 g (9.75 mMol) *Dibenzoyl-D-weinsäure-monohydrat* ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: –111° in Äthanol, Darstellung vgl.<sup>19)</sup> in 30 ccm absol. Äthanol versetzt. Man spült mit 5 ccm absol. Äthanol nach und läßt 6 Stdn. bei Raumtemperatur und 18 Stdn. bei 0° zur Kristallisation stehen.

\*) Die Methode von G. HILLMANN (Z. Naturforsch. 1b, 682 [1946]) versagt in diesem Falle, wahrscheinlich deshalb, weil der Aminoester zu stark basisch ist.

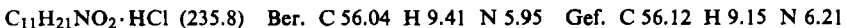
<sup>19)</sup> C. L. BUTLER und L. H. CRETCHER, J. Amer. chem. Soc. 55, 2605 [1933].



Das Kristallisat wird abgesaugt, je zweimal mit 2 ccm absol. Alkohol, 3 ccm Alkohol/Äther-Gemisch (1:1) und 5 ccm absol. Äther gewaschen und i. Vak. über  $H_2SO_4$  getrocknet. Man erhält 3.85 g farblose Nadeln, die einmal aus 20 ccm absol. Äthanol umkristallisiert werden. Ausbeute an reinem *neutralem Dibenzoyl-D-tartrat von l-IVb*: 3.57 g (61.5 % d. Th.), Schmp. 190–193° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $62.5 \pm 0.5^\circ$  ( $c = 1$ , absol. Äthanol).



Zwecks Überführung in das Hydrochlorid<sup>20)</sup> suspendierte man dieses Produkt in 1.8 ccm absol. Äthanol und leitete einen starken HCl-Strom über die Oberfläche der Mischung, bis eine klare Lösung entstanden war. Dann versetzte man mit 20 ccm absol. Äther, wartete, bis das anfangs ölig erscheinende Salz durchkristallisiert war, verdünnte mit absol. Äther auf ca. 90 ccm und saugte nach eintägigem Aufbewahren bei 0° ab. Ausb. 2.01 g (92.5 % d. Th., bezogen auf das Dibenzoyltartrat). Schmp. 131.5–133.5°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-11.3 \pm 0.5^\circ$  ( $c = 1$ , absol. Äthanol). Umkristallisation aus Äthanol/Äther ändert die Reinheit nicht.



*d(+)-2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester-hydrochlorid (d-IVb·HCl)*: Die erste Mutterlauge des *l*-Ester-dibenzoyl-D-tartrats wurde mit einem kleinen Überschuß an absol.-alkoholischer HCl versetzt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand nach Zusatz von 3 ccm HCl-haltigen Äthanol und 200 ccm Äther bei  $-10^\circ$  zur Kristallisation stehen gelassen. Ausb. 4.37 g *d*-Esterhydrochlorid, Schmp. 122–128°,  $[\alpha]_D^{20}$ : ca.  $+5.7^\circ$ . Dieses Produkt ließ sich durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol/Äther optisch anreichern, wobei als 1. Fraktion fast reines Racemat ( $[\alpha]_D^{20}$ :  $+1.5^\circ$ ; 1.7 g) und als zweite ca. 2.6 g *d*-Esterhydrochlorid vom Schmp. 120–126°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+8.0 \pm 0.7^\circ$  ( $c = 1$ , absol. Äthanol) anfielen.

*d,l-2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-hydrochlorid (IVa·HCl)*: 1.99 g des freien racem. Esters IVb oder 2.36 g des Hydrochlorids wurden mit 15 ccm halbkonz. Salzsäure (p.a.) 3 Stdn. gekocht, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand über  $P_2O_5$  und NaOH getrocknet. Ausbeute quantitativ. Wenn man von reinstem Esterhydrochlorid ausgeht, ist die Säure zur Weiterverarbeitung in dieser Form rein genug, sonst empfiehlt sich einmaliges Umkristallisieren aus absol. Äthanol/Äther. Schmp. 222–225° (Einschlußküvette).

*l(-)-2.2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-hydrochlorid (l-IVa·HCl)*: Darstellung analog der *d,l*-Verbindung. Schmp. 209–213.5° (Einschlußküvette),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-11.2 \pm 0.5^\circ$  ( $c = 1$ , Wasser).

*d,l-2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6) (VI)*: 1.245 g (6.00 mMol) *IVa·HCl* wurden mit 5 ccm reinstem Thionylchlorid 3 Stdn. auf  $60^\circ$  erwärmt und die klare, schwach gelbliche Lösung i. Vak. eingedampft (Badtemperatur  $<35^\circ$ !). Das zurückgebliebene glasige Säurechlorid kristallisierte nach mehrtägigem Aufbewahren unter absol. Äther. Das Kristallisat wurde dreimal dekantierend mit absol. Äther gewaschen, rasch und möglichst unter Feuchtigkeitsausschluß in der Reibschale gepulvert, i. Vak. über konz.  $H_2SO_4$  und NaOH getrocknet, mit 20 ccm absol. Äther und etwas Quarzsand und einigen Glasperlen vermischt und nach Zugabe von 1.70 ccm (12.2 mMol) Triäthylamin 9 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt oder geschüttelt\*). Dann ließ man über Nacht stehen, saugte unter Feuchtigkeitsausschluß ab, wusch den Rückstand mit absol. Äther nach und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wurde bei 0.5–2 Torr sublimiert, Sublimationsweg 1–2 cm, Badtemperatur  $40-45^\circ$ , zuletzt bis  $65^\circ$ . Ausb. 370–600 mg (40–65 % d. Th.) einer farblosen, weichen Kristallmasse

\*) Es ist entscheidend wichtig, daß man von reinsten Materialien ausgeht. Das Säurechlorid-hydrochlorid kristallisiert sonst schlecht und läßt sich dann nicht in die für das Gelingen der Reaktion erforderliche feinverteilte Form bringen.

<sup>20)</sup> Vgl. G. LOSSE und H. JESCHKEIT, Chem. Ber. 90, 1275 [1957].

vom Schmp. 48–51° (nach vorherigem Sintern). Zur Analyse und vor jeder Messung wurde eine Probe resublimiert, wobei jeweils ein kleiner Rückstand von nicht sublimierbarem, sehr schwer löslichem, offenbar polymerem Material zurückblieb.

$C_9H_{15}NO$  (153.2) Ber. C 70.54 H 9.87 N 9.15

Gef. C 70.41 H 9.98 N 9.21 Mol.-Gew. 144 (in Benzol)

Die Substanz hat einen eigentümlichen, teils an campherartige Verbindungen, teils an aliphatische Amine erinnernden Geruch. Sie löst sich leicht in allen gebräuchlichen Solventien, einschließlich Wasser. Polymere Verunreinigungen lassen sich daran erkennen, daß sich eine Probe nicht mehr klar in Petroläther löst. Beim Versuch, eine Mol.-Gew.-Bestimmung nach RAST in Camphen durchzuführen, wurde keine Schmp.-Depression beobachtet. Anscheinend sind beide Substanzen isomorph.

*l(+)-2.2-Dimethyl-chinuclidon-(6) (I-VI)*: Darstellung analog der racem. Verbindung. Es ist zu beachten, daß das optisch aktive Säurechlorid-hydrochlorid langsamer kristallisiert und hygroskopischer ist als die inaktive Form. Die Ausbeuten wurden stets niedriger als beim Racemat gefunden (26–40 % d. Th.). Schmp. 47–50°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +2.5° ( $c = 1.5$ , Benzol). Die optische Reinheit geht daraus hervor, daß bei der Alkoholyse mit kalter absolut-alkohol. HCl in quantitativer Ausbeute reines *l(-)-IV b*·HCl entstand.

*l(+)-Hydrochlorid (I-VI·HCl)*: Eine Probe von *l(+)-VI* wurde in absol. Benzol gelöst und mit einem kleinen Überschuß an HCl-gesätt. Benzol gefällt. Nach 10 Min. wurde das feinkristallin abgeschiedene Salz unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, mit absol. Benzol und Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. fast quantitativ. Schmp. 133–136° (Zers.; bei sehr langsamem Erhitzen etwas tiefer);  $[\alpha]_D^{20}$ -Werte (aus den kinetischen Messungen, auf  $t = 0$  (extrapoliert): +45° ( $c = 1$ , absol. Äthanol) bzw. +39° ( $c = 1$ , Wasser).

$C_9H_{15}NO \cdot HCl$  (189.7) Ber. C 56.98 H 8.50 N 7.38 Gef. C 56.89 H 8.86 N 7.57

#### Messungen

*Dissoziationskonstante von VI*: ca. 0.1–0.5 mMol *d,l*-VI wurden in einem Meßkölbchen in wenig bidest., CO<sub>2</sub>-freiem Wasser gelöst, mit der Hälfte der zur Neutralisation nötigen Menge an CO<sub>2</sub>-freier Salzsäure versetzt, auf 5.00 ccm aufgefüllt und der  $p_H$ -Wert spätestens 2 Min. nach dem HCl-Zusatz mittels einer Jenaer Glaselektrode und eines Meßverstärkers MV 11 der Firma Grahert und Clamann bestimmt. Da der  $p_H$ -Wert rasch abnimmt, mußte der Anfangswert extrapoliert werden, was wegen der Pufferkapazität der Lösung in den ersten Minuten mit keinen großen Fehlern verbunden sein dürfte.

Resultate:

Einwaage + $n/10$ HCl	$p_H$ nach	auf $t = 0$ extrapol.
56.2 mg + 1.83 ccm	2 Min. 5.31	5.32
72.4 mg + 2.36 ccm	1 Min. 5.33	5.35
15.0 mg + 4.91 ccm ( $n/100$ HCl)	1 Min. 5.32	5.33
	Mittel	5.33 = $p_{K_s}$

Bei allen 3 Messungen war der  $p_H$ -Wert nach 1 Stde. auf etwa 4.1 abgesunken und blieb dann fast konstant.

Das *UV-Spektrum von VI* wurde in sorgfältig gereinigtem und absol. Cyclohexan bei  $c = 0.02$ – $0.0008$  Mol/l gemessen. Als Spektralphotometer diente der Spiegelmonochromator der Fa. VEB Carl Zeiß, Jena.

*Hydrolyse und Alkoholyse von l(+)-VI·HCl:* 0.17–0.34 mMol Substanz wurden in einem Meßkölbchen in bidest. CO<sub>2</sub>-freiem Wasser bzw. reinem absol. Äthanol von 20° rasch gelöst, auf 5.00 ccm aufgefüllt und in einem temperierten 2-dm-Rohr in kleinen Zeitabständen polarimetriert. Die ersten Messungen erfolgten nach 2.5–4 Min.; Ablesegenauigkeit  $\pm 0.01^\circ$ . Die Drehungen zum Zeitpunkt „0“ wurden durch graphische Extrapolation ermittelt. Die Enddrehungen stimmten mit den aus den  $[\alpha]_D$ -Werten der reinen Endprodukte berechneten gut überein.

J. N. CHATTERJEA und R. R. RAY

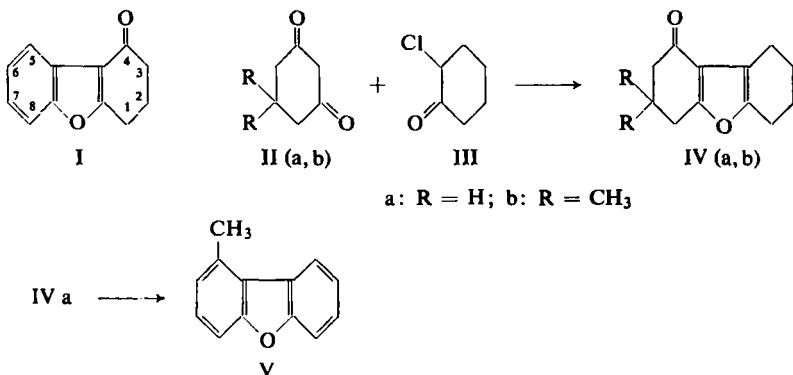
Synthese von Furan-Derivaten, XVIII<sup>1)</sup>

## Notiz über die Synthese von 4-Oxo-octahydro-dibenzofuran

Aus dem Chemischen Laboratorium des Science College, Patna, Indien

(Eingegangen am 20. November 1958)

Die analgetische Wirkung von Dibenzofuranderivaten, die, um eine größere strukturelle Ähnlichkeit mit dem Morphin zu erzielen, in 4-Stellung geeignet substituiert sind, wurde bisher noch nicht untersucht<sup>2)</sup>. Eine einfache Synthese von 4-substituierten Dibenzofuranen erschien daher wünschenswert, zumal die Darstellung derartiger Derivate noch nicht beschrieben wurde und keine Reaktion bekannt ist, welche die direkte Einführung eines Substituenten in die 4-Stellung des Dibenzofurans erlaubt<sup>3)</sup>. Das kürzlich dargestellte<sup>4)</sup> 4-Oxo-tetrahydro-dibenzofuran (I) erschien als ein geeignetes Ausgangsmaterial. Jedoch ist dessen Synthese nicht einfach und führt über zahlreiche Zwischenstufen. Die elegante Arbeit von H. STETTER und E. SIEHNHOLD<sup>5)</sup> über die Kondensationsreaktionen des Dihydroresorcins ließ eine direkte Synthese von 4-Oxo-Derivaten des Dibenzofurans möglich erscheinen. In



<sup>1)</sup> XVII. Mitteil.: J. N. CHATTERJEA, J. Indian chem. Soc. **36** [1959], im Druck.

<sup>2)</sup> F. BERGEL und A. L. MORRISON, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **2**, 349 [1948].

<sup>3)</sup> H. GILMAN und v. Ess, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1165 [1939].

<sup>4)</sup> J. N. CHATTERJEA, J. Indian chem. Soc. **34**, 306 [1957]; C. A. **52**, 2830 [1958].

<sup>5)</sup> Chem. Ber. **88**, 271 [1955].