

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

101. Jahrg. Nr. 5

S. 1525—1896

Hartmut Berger, Heinz Paul und Günter Hilgetag<sup>1)</sup>

## Synthese der epimeren 3-Amino-cyclopentancarbonsäuren

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin

(Eingegangen am 20. November 1967)



Die Synthese von *cis*- sowie *trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure wird im Hinblick auf die Darstellung von Amidinomycin beschrieben.



Die isomeren Aminocyclopentancarbonsäuren sind mit Ausnahme des leicht zugänglichen 1-Amino-Derivates, das auf Grund seiner cancerostatischen Wirkung vielfach untersucht wurde, noch wenig beschriebene Verbindungen. Von *Plieninger* und *Schneider*<sup>2)</sup> sowie *Connors* und *Ross*<sup>3)</sup> wurden *cis*- und *trans*-2-Amino-cyclopentancarbonsäuren synthetisiert. Das allein getestete *trans*-Isomere zeigte keine signifikante Antitumorwirkung<sup>4)</sup>.

*Nakamura* und Mitarbb.<sup>5-7)</sup> synthetisierten eine 3-Amino-cyclopentancarbonsäure in der ( $\pm$ )-Form zum Vergleich mit einem optisch aktiven 3-Amino-Derivat unbekannter Konfiguration, das sie bei der Hydrolyse des Antibioticums Amidinomycin (Myxoviromycin<sup>8)</sup>) isoliert hatten. Diese 3-Amino-cyclopentancarbonsäure ist bisher die einzige natürliche, nicht proteinogene Aminosäure der Cyclopentanreihe.

1) Aus der Dissertat. von *H. Berger*, Humboldt-Universität Berlin, in Vorbereitung.

2) *H. Plieninger* und *K. Schneider*, Chem. Ber. **92**, 1594 (1959).

3) *T. A. Connors* und *W. C. J. Ross*, J. chem. Soc. [London] **1960**, 2119.

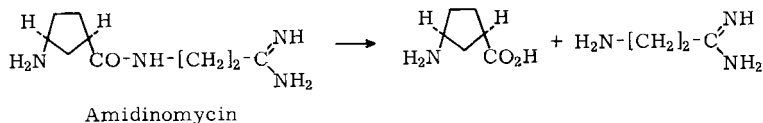
4) *T. A. Connors*, *L. A. Elson*, *A. Haddow* und *W. C. J. Ross*, Biochem. Pharmacol. **5**, 108 (1960).

5) *S. Nakamura*, *K. Karasawa*, *H. Yonehara*, *N. Tanaka* und *H. Umewaza*, J. Antibiotics [Tokyo], Ser. A **13**, 362 (1960).

6) *S. Nakamura*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **9**, 641 (1961).

7) *S. Nakamura*, *K. Karasawa*, *H. Yonehara*, *N. Tanaka* und *H. Umewaza*, J. Antibiotics [Tokyo], Ser. A **14**, 103 (1961).

8) *S. Nakamura*, *H. Umewaza* und *N. Ishida*, J. Antibiotics [Tokyo], Ser. A **14**, 163 (1961).



Uns interessierte in diesem Zusammenhang die Darstellung der *cis*- und *trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure, die auch Aufschluß über die Konfiguration der natürlichen Säure und damit des Amidinomycins geben sollte.

Zur möglichst einheitlichen Darstellung der *cis*- oder *trans*-3-Amino-Verbindung untersuchten wir verschiedene Reduktionsmöglichkeiten des Oxims der Cyclopentanon-(3)-carbonsäure, das bereits von *Nakamura* in Eisessig katalytisch an Platin in kleinen Mengen zu 3-Amino-cyclopentancarbonsäure reduziert worden ist. Weiter führten wir die Reduktion an Raney-Nickel, mit Zink in Eisessig, Natrium in siedendem Butanol, Natriumdithionit, Zinn in Salzsäure sowie Nickel-Aluminium-Legierung in Natronlauge durch. Diese Verfahren sind wenig geeignet und führen zu *cis/trans*-Gemischen der 3-Amino-cyclopentancarbonsäure. Dagegen erwies sich die katalytisch-reduktive Aminierung der Ketosäure neben der *Nakamura*schen Hydrierung des Oxims als günstiger. Die hierbei anfallenden *cis/trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure-Gemische unterscheiden sich wegen der verschiedenen prozentualen Zusammensetzung in ihren Zersetzungspunkten (225° bei Aminierung; 242° bei Hydrierung, was dem Zers.-P. der reinen *cis*-Säure nahezu entspricht; vgl. unten).

Die papierchromatographische Untersuchung der mit Hilfe des stark sauren Ionenaustauschers Wofatit KPS entsalzten Reaktionslösungen ergab zwei ninhydrinpositive Flecke ( $R_F$ -Wert 0.13 und 0.083) mit Butanol/Pyridin/Wasser (4:1:1) für die *cis*- bzw. *trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure. (Butanol/Eisessig/Wasser (2:1:1) vermag die Isomeren nicht zu trennen).

Es überrascht nicht, daß bei diesen Reduktionen Isomerengemische entstehen. *Haber* und *Fuchs*<sup>9)</sup> fanden — ähnlich wie *Hückel* und *Bross*<sup>10)</sup> am 3-Isopropyl-cyclopentanon — daß bei Reduktion von 3-Methyl-cyclopentanon nach verschiedenen Methoden stets ein *cis/trans*-Gemisch des 3-Methyl-cyclopentanol mit einem *cis*-Anteil von 53% (Na/Wasser) bis 82% (H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>/Eisessig) erhalten wird.

In Übereinstimmung mit der Skita-Regel und diesen Befunden ist, wie wir fanden, der Anteil der *cis*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure in dem bei der Oximhydrierung unter sauren Bedingungen anfallenden Gemisch größer als bei der unter alkalischen Bedingungen stattfindenden reduktiven Aminierung der Oxosäure, wie die Zersetzungspunkte im Vergleich zu denen der reinen Säuren deutlich machen (vgl. unten). Versuche zur direkten Trennung der Gemische oder über Derivate (Äthylester, Phthaloyl- und Acetyl-Derivate, *p*-Toluol- und  $\beta$ -Naphthalinsulfonat, Oxalat) blieben erfolglos oder ergaben sehr schlechte Ausbeuten. Aus dem Gemisch der reduktiven Aminierung ließ sich durch mehrmaliges Umfällen in geringer Ausbeute *trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure chromatographisch rein abtrennen.

Die beiden isomeren 3-Amino-Derivate lassen sich stereospezifisch durch den Abbau einer Carboxylgruppe der *cis*- bzw. *trans*-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3) darstellen.

<sup>9)</sup> R. G. Haber und B. Fuchs, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 1447.

<sup>10)</sup> W. Hückel und R. Bross, Liebigs Ann. Chem. **664**, 1 (1963).

Bekanntlich verlaufen die Schmidt-Reaktion und der Hofmann-Abbau unter Erhalt der Konfiguration. — *Hewgill* und *Jefferies*<sup>11)</sup> synthetisierten *cis*- und *trans*-3-Amino-cyclohexancarbonsäure aus den isomeren Cyclohexan-dicarbonsäure-(1.3) durch Schmidt-Abbau, und *Plieninger* und *Schneider*<sup>2)</sup> erhielten die *cis*-2-Amino-cyclopentancarbonsäure nach Hofmann aus dem *cis*-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.2)-monoamid. Auf letzterem Wege sind auch 3-Amino-1.2.2-trimethyl- und 3-Amino-2.2.3-trimethyl-cyclopentancarbonsäure synthetisiert worden<sup>12)</sup>.

Wir erhielten durch Schmidt-Abbau der aus Norbornylen<sup>13)</sup> oder Norborneol<sup>14)</sup> bequem zugänglichen *cis*- und *trans*-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)<sup>15)</sup> chromatographisch reine *cis*- bzw. *trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure, die *cis*-Säure außerdem durch Hofmann-Abbau des aus Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)-anhydrid mit Ammoniak leicht erhältlichen *cis*-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)-monoamids. Der Hofmann-Abbau bietet aber infolge der höheren Stufenzahl und der durch Alkalisalze erschwerten Aufarbeitung keine Vorteile.

Der Zersetzungspunkt der *cis*-Aminosäure (242–244°) liegt höher als derjenige der *trans*-Aminosäure (235–236°), obwohl im allgemeinen *trans*-Aminosäuren wegen ihrer größeren Polarität den höheren Schmelzpunkt bzw. Zersetzungspunkt aufweisen.

Die beiden isomeren 3-Amino-cyclopentancarbonsäuren unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften nur wenig und sind so stark wasserlöslich, daß sie mit Äthanol nicht fällbar sind und aus ihren wäßrigen Salzlösungen am Ionenaustauscher entsalzt und gereinigt werden müssen. Sie bilden keine unlöslichen Kupfersalze. Die *cis*-Verbindung epimerisiert teilweise bei mehrstündigem Kochen in konz. Salzsäure oder 33proz. Natronlauge, in stärkerem Maße mit konz. Salzsäure bei 180° im Bombenrohr. Beim Kochen mit Wasser oder gesättigter Bariumhydroxidlösung bleibt die Aminosäure chromatographisch rein.

Die Konfigurationszuordnung ließ sich durch Lactamisierung des Tosylderivates der *cis*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure noch zusätzlich bestätigen. Wir wählten dieses Derivat, da bekannt ist, daß die *trans*-Verbindung der 3-Amino-cyclohexancarbonsäure bei Pyrolyse, wenn auch mit geringerer Ausbeute, ebenfalls lactamisiert<sup>11)</sup>; dagegen findet dieser Ringschluß bei *N*-Acyl- $\gamma$ - und - $\delta$ -aminosäuren bereits unter sehr milden Bedingungen statt. So erfolgt nach *Harington* und *Moggridge*<sup>16)</sup> bei der Reaktion von *N*-*p*-Toluolsulfonyl-glutaminsäure mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid, nach *Swan* und *DuVigneaud*<sup>17)</sup> auch mit Phosphorpentachlorid leicht Ringschluß zum  $\gamma$ -Lactam.

Hierzu analoge Umsetzungen der beiden 3-Tosyl-Verbindungen und Aufarbeitung mit heißem Wasser führte von der *cis*-*p*-Toluolsulfonyl-aminosäure zum 3-*p*-Toluolsulfonylamino-cyclopentancarbonsäurelactam, während die *trans*-Tosylaminosäure

11) *F. R. Hewgill* und *P. R. Jefferies*, *J. chem. Soc. [London]* **1955**, 2767.

12) Vgl. *Beilstein*, Bd. **14**, S. 306–307, EI 527–528, EII 202.

13) *S. F. Birch*, *W. J. Oldham* und *E. A. Johnson*, *J. chem. Soc. [London]* **1947**, 818.

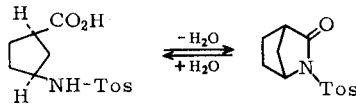
14) *J. D. Roberts*, *C. C. Lee* und *W. H. Saunders*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4501 (1954).

15) *S. F. Birch* und *R. A. Dean*, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 2477.

16) *C. R. Harington* und *R. C. G. Moggridge*, *J. chem. Soc. [London]* **1940**, 706.

17) *J. M. Swan* und *V. Du Vigneaud*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3110 (1954).

unter diesen Bedingungen nicht lactamisiert und zurückgewonnen wird. Die Hydrolyse des Lactams mit verdünnter Natronlauge führte zur *cis*-3-*p*-Toluolsulfonyl-amino-cyclopentancarbonsäure zurück.



Die von uns dargestellten isomeren 3-Amino-cyclopentancarbonsäuren stimmen in den IR-Spektren mit der von *Nakamura* aus dem Amidinomycin isolierten<sup>8)</sup> und von ihm synthetisierten Aminosäure<sup>5-7)</sup> nahezu überein. Die geringen Unterschiede in den Spektren der *cis*- und *trans*-Säure lassen beim Vergleich mit dem von *Nakamura* angegebenen Spektrum keinen eindeutigen Schluß auf die Konfiguration der natürlichen Säure zu. Da wir jedoch bei der Hydrierung des Oxims der Cyclopentanon-(3)-carbonsäure nach *Nakamura* ein *cis/trans*-Gemisch der 3-Amino-cyclopentancarbonsäure erhielten, das im Schmelzpunkt mit der von *Nakamura* synthetisierten (242°) übereinstimmt und das hauptsächlich *cis*-Säure<sup>18)</sup> enthält, muß auch der natürlichen 3-Amino-cyclopentancarbonsäure die *cis*-Konfiguration zugesprochen werden, da nach *Nakamura* Übereinstimmung der natürlichen mit der von ihm synthetisierten Säure auf Grund identischer IR-Spektren ihrer *N*-Acetyl-methylester in Lösung besteht. Die von *Nakamura* beobachteten Unterschiede zwischen der natürlichen und der synthetischen *cis*-3-Amino-Verbindung (Schmp. der natürlichen 250–251°; geringe Abweichungen in den Spektren) beruhen offensichtlich darauf, daß es sich bei der natürlichen 3-Amino-cyclopentancarbonsäure um eine optisch aktive Form handelt.

Dem Amidinomycin kommt hiernach die Struktur des (–)-β-[*cis*-3-Amino-cyclopentylcarbonylamino]-propionamidins zu. Die Synthese des (±)-Amidinomycons und seines *trans*-Isomeren bestätigt diese Auffassung<sup>19)</sup>.

### Beschreibung der Versuche<sup>20)</sup>

Die Zersetzungspunkte der freien Aminosäuren wurden im Schwefelsäurebad bestimmt, wobei die Probe erst kurz vor Erreichen der Zersetzungstemperatur eingebracht wurde, um vorangehende Veränderung zu vermeiden; sie sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte aller anderen Verbindungen wurden unter dem Schmp.-Mikroskop nach Boetius ermittelt.  $R_F$ -Werte wurden auf FN2-Papier der Firma Filtrak<sup>21)</sup> bestimmt.

Cyclopentanon-(3)-carbonsäure wurde nach *Šemjakin* und Mitarbb.<sup>22)</sup> erhalten; Schmp. 60–61°.

<sup>18)</sup> *Nakamura* erhielt durch Reinigung geringer Mengen seiner synthetischen 3-Amino-cyclopentancarbonsäure an Cellulose offensichtlich reines *cis*-Produkt.

<sup>19)</sup> *H. Paul, H. Berger, H. Boeden* und *G. Hilgetag*, Arch. Pharmaz., im Druck.

<sup>20)</sup> Unter Mitarbeit von *W. Krutz*, Diplomarb., Berlin 1963.

<sup>21)</sup> Entspricht etwa Schleicher & Schüll 2040 b.

<sup>22)</sup> *M. M. Šemjakin, L. A. Ščukina* und *E. I. Vinogradova*, J. allg. Chem. (russ.) 27, 742 (1957), C. A. 51, 16314<sup>a</sup> (1957).

*3-Oximino-cyclopentancarbonsäure*: 20 g *Cyclopentanon-(3)-carbonsäure* werden mit 20 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 100 ccm Pyridin und 100 ccm Äthanol 3–4 Stdn. gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. verreibt man den Rückstand mit Wasser, säuert mit konz. Salzsäure an und läßt im Kühlschrank stehen. Das abfiltrierte Produkt wird mit kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert; Ausb. 15 g. Das *Oxim* zersetzt sich zwischen 170 und 180° (Lit.<sup>23,24</sup>): Schmp. 141 und 177–179°. Die Unterschiede dürften auf verschiedene Stereoisomere zurückgehen.

*cis-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)*: Zur Darstellung aus *exo-Norborneol* wurde die von *Roberts, Lee* und *Saunders*<sup>14</sup>) für geringe Mengen angegebene Methode präparativ ausgebaut.

Zu einem Gemisch aus 100 g *exo-Norborneol*, 600 ccm Petroläther und 1 l 20proz. Kalilauge fügt man unter kräftigem Rühren und Eiskühlung 200 g fein gepulvertes *KMnO<sub>4</sub>*, wobei die Innentemperatur zwischen 5 und 10° gehalten wird. Nach etwa 2 Stdn. ist die Zugabe beendet und es wird unter gleicher Kühlung weitere 3–5 Stdn. gerührt. Anschließend entfärbt man das Reaktionsgemisch durch Einleiten von *SO<sub>2</sub>*, säuert mit 350 ccm konz. Schwefelsäure an und destilliert i. Vak. einen geringen Teil zur Entfernung von *SO<sub>2</sub>* ab. Ein evtl. ausgefallener Niederschlag wird mit wenig Wasser in Lösung gebracht und die Lösung mit 2 l Äther portionsweise ausgeäthert. Die wäßr. Lösung wird wiederholt i. Vak. eingeengt, dabei ausfallende Niederschläge anorganischer Salze werden abgesaugt und die Lösungen jeweils erneut mit Äther extrahiert. Der nach Eindampfen der vereinigten ätherischen Lösungen hinterbleibende Rückstand wird aus Wasser und anschließend aus Benzol umkristallisiert; Ausb. 90 g. Aus den Mutterlaugen lassen sich weitere 5 g Säure gewinnen. Gesamtausb. an *cis-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)* 95 g (67%), Schmp. 118–119°.

*trans-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)*: Die Isomerisierung der *cis-Säure* und Isolierung der *trans-Säure* erfolgte nach *Birch* und *Dean*<sup>15</sup>), Schmp. 92–94°.

*cis-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)-monoamid*: 19.5 g *cis-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)* werden 45 Min. mit 80 ccm *Acetanhydrid* gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. und Waschen mit kaltem absol. Äther liegen 14.4 g (83%) rohes *Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)-anhydrid* vor, Schmp. 160–162° (Lit.<sup>25</sup>): 160–161.5°).

Das rohe Anhydrid wird allmählich in 60 ccm konz. *Ammoniak* eingebracht und die Lösung über Nacht stehengelassen. Man dampft i. Vak. ein, löst in wenig Wasser und fällt das *Halbamid* mit konz. Salzsäure, Ausb. 14.5 g (75%, bez. auf Dicarbonsäure), Schmp. 159–160°. Aus Äthanol Schmp. 164°.

$C_7H_{11}NO_3$  (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.93 Gef. C 53.64 H 7.05 N 8.84

#### *Gemische der cis- und trans-(±)-3-Amino-cyclopentancarbonsäure*

a) 73 g *Cyclopentanon-(3)-carbonsäure* werden in 500 ccm konz. *Ammoniak* gelöst und mit *Raney-Ni* (aus 40 g Legierung) bei 90° und 150 at *H<sub>2</sub>*-Druck im Schüttelautoklaven innerhalb von 7 Stdn. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird der größte Teil des *Ammoniaks* verkocht und die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft. Man löst den Rückstand in dest. Wasser, fällt in Lösung gegangenes Nickel mit festem Dimethylglyoxim und läßt die filtrierte Lösung eine Säule mit dem stark sauren Kationenaustauscher *Wofatit KPS* in der *H<sup>+</sup>-Form* passieren, anschließend wird mit verd. *Ammoniak* eluiert. Das nach Eindampfen der ammoniakalischen Lösung erhaltene, bisweilen harzig anfallende *cis/trans-Aminosäuregemisch* wird i. Vak. über *P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>* getrocknet und durch Schütteln mit absol. Äthanol gereinigt, Ausb. 56 g (76%). Nach Sublimation bei 0.2 Torr/170° Zers.-P. 225°.

<sup>23</sup>) *F. W. Kay* und *W. H. Perkin*, J. chem. Soc. [London] **89**, 1646 (1906).

<sup>24</sup>) *E. Hope*, J. chem. Soc. [London] **101**, 905 (1912).

<sup>25</sup>) *K. T. Pospischill*, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 1953 (1898).

b) 7.0 g 3-Oximino-cyclopentancarbonsäure in 200 ccm Eisessig werden in Gegenwart von  $\text{PtO}_2$  bei Raumtemperatur und 100 at  $\text{H}_2$ -Druck hydriert. Nach 9 Stdn. Hydrierung wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das rohe Aminosäuregemisch wird, wie unter a) angeführt, über *Wofatit KPS* gereinigt, Ausb. 3.7 g (59%). Nach Sublimation bei 0.2 Torr/180° Zers.-P. 242°.

*cis-(±)-3-Amino-cyclopentancarbonsäure*

a) Zu einem Gemisch von 90 g (570 mMol) *cis-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)*, 250 ccm konz. Schwefelsäure und 400 ccm Chloroform werden innerhalb von 6–8 Stdn. 475 ccm einer 1.26*n* Lösung von  $\text{HN}_3$  in Chloroform (600 mMol  $\text{HN}_3$ ) bei 40° Badtemperatur unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Temperatur auf 50° erhöht und weitere 5 Stdn. gerührt. Man verdünnt mit 1 l dest. Wasser und trennt die Chloroformschicht ab, die nach Einengen auf etwa 100 ccm wieder mit der wäßrigen vereinigt wird. Die vereinigten Lösungen werden mit 2 l Äther portionsweise extrahiert; anschließend verdünnt man die wäßr. Phase mit dest. Wasser auf etwa 15 l und neutralisiert fast vollständig mit festem Bariumhydroxid. Nach Entfernen des  $\text{BaSO}_4$ -Niederschlags wird die Lösung auf den stark sauren Kationenaustauscher *Wofatit KPS* in der  $\text{H}^+$ -Form aufgegeben und anschließend mit verd. Ammoniak eluiert. Nach Eindampfen i. Vak. liegen 47.5 g (65%) der *cis-(±)-3-Amino-cyclopentancarbonsäure* in genügender Reinheit vor, Schmp. 242° (Zers.). Die Aminosäure läßt sich durch Lösen in Wasser und Fällern mit Aceton, besser durch Lösen in wenig Wasser, Verdünnen mit Äthanol und Fällern mit Äther umkristallisieren, Schmp. 242–244° (Zers.).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (129.2) Ber. C 55.79 H 8.58 N 10.85 Gef. C 55.75 H 8.44 N 10.63

Aus den ätherischen Extrakten lassen sich 15 g der *cis-Cyclopentan-dicarbonsäure* zurückgewinnen; effektive Ausb. an 3-Amino-cyclopentancarbonsäure 78%.

b) 5.0 g *cis-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)*, suspendiert in 15 ccm konz. Schwefelsäure und 100 ccm Chloroform, werden bei 40° Badtemperatur innerhalb von 3 Stdn. unter Rühren mit 2.2 g  $\text{NaN}_3$  (aktiviert nach *Nelles*<sup>26)</sup>) versetzt. Anschließend wird noch 2 Stdn. bei 50° gerührt und das Reaktionsgemisch nach Abkühlen mit 100 ccm dest. Wasser versetzt. Man trennt die wäßr. Phase ab, wäscht die Chloroformschicht mit dest. Wasser und gibt die vereinigten wäßr. Lösungen auf den Ionenaustauscher *Wofatit KPS* in der  $\text{H}^+$ -Form. Die Aminosäure wird mit verd. wäßr. Pyridinlösung (4:1) eluiert. Eindampfen i. Vak. ergibt 2.6 g (64%) *cis-3-Amino-cyclopentancarbonsäure* vom Schmp. 242° (Zers.).

Mit inaktiviertem  $\text{NaN}_3$  erhält man 56% Ausbeute.

c) In eine frisch aus 2 g Brom und 25 ccm 10proz. Natronlauge bereitete *Hypobromit*-Lösung trägt man unter Rühren bei 5° 1.7 g *cis-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3)-monoamid* innerhalb von 5 Min. ein und rührt anschließend noch 15 Min. bei 5°. Man erwärmt im Wasserbad auf 70°, verdünnt mit Wasser und säuert die Lösung mit verd. Salzsäure schwach an. Anschließend wird die Aminosäure wie unter b) gewonnen. Ausb. 0.95 g (68%), Schmp. 242° (Zers.).

Die nach a)–c) dargestellte *cis-3-Amino-cyclopentancarbonsäure* ist papierchromatographisch rein und zeigt keine Spuren der *trans*-Säure.  $R_F$ -Werte: 0.13 in Butanol/Pyridin/Wasser (4:1:1) und 0.60 in Butanol/Eisessig/Wasser (2:1:1).

*cis-3-Amino-cyclopentancarbonsäure-hydrochlorid* erhält man durch Eindampfen der salzsauren Lösung. Nach Umfällen aus Methanol/Äthanol und Äther Schmp. 145–146°.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$  (165.6) Ber. C 43.51 H 7.31 N 8.46 Gef. C 43.50 H 7.28 N 8.37

<sup>26)</sup> *J. Nelles*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1345 (1932).

*cis*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure-hydrobromid wird analog erhalten, Schmp. 155°.

$C_6H_{11}NO_2 \cdot HBr$  (210.1) Ber. C 34.30 H 5.76 Br 38.04 N 6.67  
Gef. C 34.44 H 5.72 Br 37.82 N 6.84

*trans*-(±)-3-Amino-cyclopentancarbonsäure

a) Die Darstellung erfolgt analog zur *cis*-Verbindung. Aus 4.0 g *trans*-Cyclopentan-dicarbonsäure-(1.3) in 15 ccm konz. Schwefelsäure und 75 ccm Chloroform werden mit 25 ccm einer 1.29 *n* Lösung von  $HN_3$  in Chloroform 2.0 g (61 %) *trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure erhalten, die nach dem Papierchromatogramm Spuren der *cis*-Säure enthält. Durch wiederholtes Umfällen aus Wasser/Äthanol und Äther wird das *trans*-Produkt rein erhalten. Schmp. 235–236° (Zers.).

$C_6H_{11}NO_2$  (129.2) Ber. C 55.79 H 8.58 N 10.85 Gef. C 55.83 H 8.50 N 11.03

b) Durch etwa 12maliges Umfällen (Lösen in möglichst wenig Wasser, Verdünnen mit Äthanol und Füllen mit *n*-Butanol) konnten aus 30 g des bei der reduktiven Aminierung von Cyclopentan-(3)-carbonsäure erhaltenen *cis/trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure-Gemisches 6.5 g papierchromatographisch reine *trans*-Verbindung gewonnen werden.  $R_F$ -Werte: 0.083 in Butanol/Pyridin/Wasser (4 : 1 : 1) und 0.60 in Butanol/Eisessig/Wasser (2 : 1 : 1).

*cis*-(±)-3-*p*-Toluolsulfonylamino-cyclopentancarbonsäure: 20 g *cis*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure werden in 350 ccm *n* NaOH gelöst und mit 32 g *p*-Toluolsulfochlorid und 170 ccm Äther versetzt. Es wird 6 Stdn. geschüttelt und der Äther i. Vak. abgezogen. Aus der filtrierten Lösung wird die *p*-Toluolsulfonylaminosäure mit konz. Salzsäure gefällt. Aus Wasser/Äthanol (4 : 1) Schmp. 125–127°, Ausb. 31.5 g (72 %). Das analysenreine Produkt schmilzt bei 128 bis 129°.

$C_{13}H_{17}NO_4S$  (283.4) Ber. C 55.11 H 5.69 N 4.94 S 11.32  
Gef. C 55.33 H 5.96 N 4.96 S 11.81

*trans*-(±)-3-*p*-Toluolsulfonylamino-cyclopentancarbonsäure: Die *trans*-3-Amino-cyclopentancarbonsäure erhält man analog zum *cis*-Isomeren. Aus 3 g *trans*-Verbindung werden 4.7 g (71 %) des *Tosyl*derivates isoliert. Aus Wasser/Äthanol Schmp. 137–140°.

$C_{13}H_{17}NO_4S$  (283.4) Ber. C 55.11 H 5.69 N 4.94 S 11.32  
Gef. C 55.16 H 5.83 N 5.07 S 11.44

*N-p*-Toluolsulfonyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptanon-(3) (Lactam der *cis*-3-Tosylamino-cyclopentancarbonsäure): 20.0 g *cis*-3-*p*-Toluolsulfonylamino-cyclopentancarbonsäure werden mit 100 ccm *Acetylchlorid* 10 Min. gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisiert das Lactam über NaOH im Vak.-Exsikkator. Nach Umkristallisieren aus Wasser oder Äthanol Ausb. 14.9 g (79.5 %), Schmp. 117–118°.

$C_{13}H_{15}NO_3S$  (265.3) Ber. C 58.85 H 5.70 N 5.28 S 12.08  
Gef. C 58.98 H 5.85 N 5.19 S 12.13

IR (KBr): Lactambande bei 1735/cm.

*Hydrolyse des N-p-Toluolsulfonyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptanons-(3)*: Eine Probe des *N-Tosyllactams* wird mit *n* NaOH im Wasserbad auf 70° erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man an, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um, Schmp. 128–129°. Nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch mit *cis*-3-*p*-Toluolsulfonylamino-cyclopentancarbonsäure.