

Woldemar Schneider und Dieter K. Pomorin*)

Beiträge zur Chemie von Carbinolbasen des 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonans

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

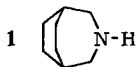
(Eingegangen am 20. November 1971)

N-Alkylierte 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonane (1a–c) als Vertreter verbrückter, bicyclischer 6/7-Ringsysteme werden mit Quecksilber(II)-acetat dehydriert. Die im Vergleich zu 6/6-Ringsystemen unterschiedlichen Ergebnisse werden diskutiert.

Contributions to the Chemistry of Carbinol Bases of 3-Azabicyclo[3.2.2]nonanes

Mercuric acetate oxidation of some tertiary 3-azabicyclo[3.2.2]nonanes (1a–c) representing a bridged bicyclic 6/7-ring system has been investigated. The results are compared with the different ones obtained from the oxidation of bridged 6/6-ring systems.

Derivate des 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonans (1) sind als Stoffe mit pharmakologischer Wirkung bekannt. Ebenso werden die ringgeöffneten Cyclohexanderivate verwendet, wobei insbesondere die *trans*-Form der Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure als Antifibrinolytikum an Interesse gewonnen hat.



In Analogie zur Darstellung von Isochinolidon (2-Aza-bicyclo[2.2.2]octanon-(3)) aus *cis*-4-Amino-cyclohexan-carbonsäure-(1)¹⁾ hofften wir, das bicyclische Lactam 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(4) ebenfalls aus der geeigneten *cis*-4-Aminomethyl-cyclohexan-carbonsäure-(1) darstellen zu können. Doch zeigten unsere Versuche im Einklang mit Literaturergebnissen²⁾, daß dieser Weg nur zu minimalen Ausbeuten führt.

Besser geeignet zur Darstellung des bicyclischen sekundären Amins sind einige in Patenten angegebene Synthesen. Danach wird entweder 1.4-Bis-aminomethyl-cyclohexan katalytisch bei Temperaturen von 350–380° desaminiert³⁾ oder 1.4-Bis-hydroxymethyl-cyclohexan mit gasförmigem Ammoniak im Autoklaven cyclisiert⁴⁾.

*) Teil der Dissertation D. K. Pomorin, Pharmazeutisches Institut der Univ. Freiburg 1971.

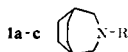
1) W. Schneider und R. Dillmann, Chem. Ber. 96, 2377 (1963).

2) G. Reinisch, H. Bara und H. Klare, Chem. Ber. 99, 856 (1966).

3) Farbenfabriken Bayer AG (Erf. H. Wollweber, R. Hiltmann, H. G. Kroneberg und H. Wilms), Belg. Pat. 608905, C. A. 57, 16561 (1962).

4) Eastman Kodak Co (Erf. V. L. R. Brown jr., J. G. Smith und Th. E. Stanin), Franz. Pat. 1575505 (1969), C. A. 72, 100547p (1970).

Zur Darstellung der von uns benötigten tertiären Amine **1a–c** gingen wir vom kommerziell zugänglichen *) 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan (**1**) aus. Die Synthese gestaltet sich recht einfach, da das Molekül als einzige funktionelle Gruppe die sekundäre Aminfunktion enthält. Die Darstellungsmethoden führt Tab. 1 auf.

Tab. 1. *N*-Alkylierte 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonane

Nr.	R	Sdp.	Darstellungsmethode	Ausb. %	Salze	Schmp.
1a	CH ₃	Sdp. ₂ 37–38°	<i>Eschweiler-Clarke</i>	85	Pikrat	249–251°
			Urethan + LiAlH ₄	65	Perchlorat	250°
1b	C ₂ H ₅	Sdp. ₃ 47–49°	Amin + Diäthylsulfat	45	Perchlorat	226–228°
			Amid + LiAlH ₄	78		
1c	CH ₂ C ₆ H ₅	Sdp. _{1,5} 118–120°	Amin + Benzylbromid	50	Perchlorat	142–143°
			Amid + LiAlH ₄	38		

Weiterhin schien es interessant, einen möglichst sperrigen Rest ohne α -ständiges H-Atom als Alkylgruppe einzuführen. Dafür boten sich die tert.-Butylgruppe und der Phenylrest an. Die Einführung einer dieser Gruppen in das 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan war *Schneider* und *Dillmann*¹⁾ nicht gelungen. Wir haben bei diesen Synthesversuchen zwei verschiedene Wege verfolgt:

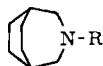
- Umsetzung des *N*-Chlor-amins **2** mit Grignard- und Lithiumverbindungen.
- Umsetzung des sekundären Ausgangsamin **1** mit Naphthalin-Lithium und Alkylhalogenid.

Zu a)

Es ist zwar gelungen, das *N*-Chlor-amin **2** analysenrein darzustellen, doch war die Substanz so instabil, daß sie sich nicht zu den gewünschten Verbindungen umsetzen ließ; es wurde jeweils nur das Ausgangs-Amin **1** zurückerhalten. Die Handhabung des aus tert.-Butylhypochlorit und **1** gewonnenen Amins **2** ist gefährlich, da explosionsartige Zersetzungen eintreten können.

2: R = Cl

3: R = C₆H₅



Zu b)

Die von *Suga* und Mitarbb.⁵⁾ zur Phenylierung aliphatischer sekundärer Amine angewandte Methode konnten wir mit Erfolg auch auf das cyclische sekundäre Amin **1** übertragen und erhielten auf diese Weise 3-Phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan (**3**). Dagegen gelang die Einführung der tert.-Butylgruppe nicht. Mögliche Reaktionsmechanismen der Phenylierung zu **3** können der Literatur⁶⁾ entnommen werden.

*) EGA-Chemie, 7924 Steinheim.

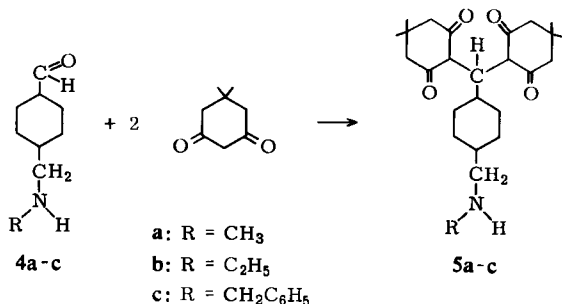
5) *K. Suga, S. Watanabe, T. P. Pau und M. Fujita*, Chem. and Ind. 1969, 78.

6) *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Bd. 13/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

Überführung der bicyclischen Amine 1a–c in die Carbinolbasen 4a–c

Liegt ein tertiäres Amin vor, so kann die Überführung in Carbinolbasen gut durch Oxydation mit Quecksilber(II)-acetat erreicht werden, ein Verfahren, das in unserer Arbeitsgruppe mit Erfolg bei *N*-alkylierten Isochinuclidinen durchgeführt worden ist^{7–10}.

Die praktische Durchführung der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung wurde nach der von *Knabe*¹¹) modifizierten Art mit Komplexbildner, hier Äthylendiamin-tetraessigsäure-Dinatriumsalz (ÄDTA), durchgeführt, da diese Arbeitsweise Zeit- und Arbeitersparnis bringt. Aus dem nach der üblichen Aufarbeitung⁸) erhaltenen alkalischen Ätherextrakt ließ sich im Unterschied zu den dehydrierten Isochinuclidinen kein kristallines Salz (z. B. Perchlorat, Pikrat, Hydrochlorid) erhalten; vielmehr fielen öligschmierige Substanzen an, die sich nicht weiter reinigen ließen. Die Basen selbst, besonders **4a**, zeigten starke Harzbildungstendenz. Die IR-Spektren wiesen eine sehr starke Carbonylabsorption bei 1720/cm und dazu eine starke Absorption im Bereich von 2700/cm auf. Erwähnenswert ist auch die starke Reduktionskraft in saurer Lösung gegen Kaliumpermanganatlösung und in ammoniakalischem Medium gegen Silbernitratlösung. Diese spektroskopischen und chemischen Eigenschaften ließen das Vorliegen eines Aldehyds vermuten. Auf Identifizierungsschwierigkeiten von Aminoaldehyden haben bereits *Galinovsky* und Mitarbb.¹²) hingewiesen. Wir konnten zwar zeigen, daß nach Blockierung der sekundären Aminfunktion durch Tosylierung gebräuchliche Aldehydreaktionen, z. B. Phenylhydrazonbildung, durchführbar sind, jedoch erwies sich als einfacher und weniger verlustreich die Charakterisierung mittels Dimedon¹³). Dessen Umsetzung mit den alkalisch extrahierten Produkten **4a–c** in essigsaurer Lösung ergab in guten Ausbeuten die Dimedonderivate **5a–c**.



Es galt nun, die Zuordnung der Aminoaldehyde in Form der isolierten Dimedonderivate **5a–c** zur *cis*- oder *trans*-Reihe durch unabhängige Synthese sicherzustellen, da die spektroskopischen Daten keine eindeutige Bestimmung zuließen. Da der *N*-

⁷⁾ *W. Schneider, R. Dillmann und H. J. Dechow, Arch. Pharmaz.* **299**, 397 (1966).

⁸⁾ *W. Schneider und R. Dillmann, Arch. Pharmaz.* **298**, 43 (1965).

⁹⁾ *W. Schneider und H. J. Dechow, Arch. Pharmaz.* **299**, 279 (1966).

¹⁰⁾ *W. Schneider, H. J. Dechow und J. Hoyer, Chem. Ber.* **104**, 1728 (1971).

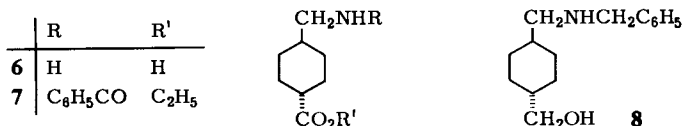
¹¹⁾ *J. Knabe, Arch. Pharmaz.* **292**, 418 (1959).

¹²⁾ *F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, Mh. Chem.* **82**, 551 (1951); **83**, 114 (1952).

¹³⁾ *D. Vorländer, Z. analyt. Chem.* **77**, 241 (1927).

benzylierte Aminoaldehyd **4c** die geringste Verharzungsgeschwindigkeit zeigte, wurde die Synthese des Dimedon-Derivats **5c** stellvertretend für die beiden anderen Derivate versucht.

trans-4-Aminomethyl-cyclohexan-carbonsäure-(1) (**6**) (Ugurol®) wurde benzyliert, zu **7** verestert und dann mit LiAlH_4 reduziert. Der entstandene Aminoalkohol **8** wurde 8 Tage in Petroläther/Aceton bei Raumtemperatur mit aktivem Mangandioxid¹⁴) gerührt und der resultierende Aldehyd sofort als Rohprodukt mit Dimedon umgesetzt.



Das durch diese unabhängige Synthese erhaltene Produkt **5c** war im Schmelzpunkt mit dem Dimedonderivat des aus der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung gewonnenen Produktes identisch. Ebenso waren IR- und ^1H -NMR-Spektren in allen charakteristischen Banden deckungsgleich.

Diskussion der Dehydrierungs-Ergebnisse

Das Gelingen einer Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung ist an bestimmte sterische Voraussetzungen gebunden¹⁵). So muß das zum tertiären Stickstoff α -ständige Kohlenstoff-Atom *trans*-ständig zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs ein H-Atom tragen. Ob dies bei den 3-Alkyl-Derivaten des 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonans erfüllt ist, konnten wir lediglich an Dreidingmodellen studieren. Eine Röntgenstruktur-Analyse dieses Systems liegt bisher nicht vor.

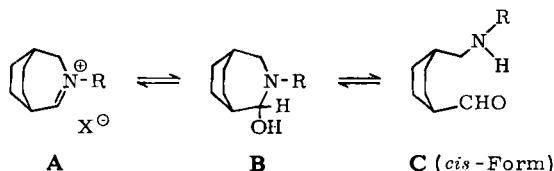
Liegt der Cyclohexanring von **1a** – **c** in der Twist-Konformation vor, so besitzt ein H-Atom am α -C-Atom ideale *trans*-Stellung zum Elektronenpaar des Stickstoffs, die auch bei Konformationsänderung des Cyclohexanringes erhalten bleibt.

Allerdings zeigen die Modellbetrachtungen, daß auch die H-Atome in den Seitenketten am C-1' infolge der freien Drehbarkeit ideal antiperiplanar stehen können. Das würde bedeuten, daß Ring- und Seitenketten-Dehydrierung in Konkurrenz trennen können.

Solche Seitenketten-Dehydrierungen sind bei den *N*-Alkyl-6-aza-bicyclo[3.2.1]octanen ausschließlich beobachtet worden¹⁰). Auch bei Dehydrierung von **1b** konnte diese Reaktion teilweise beobachtet werden, da im Äther-Auszug der alkalischen Lösung das Ausgangs-Amin **1** als *p*-Toluolsulfonamid nachgewiesen werden konnte. (Das Entstehen von **1** resultiert aus dem Mechanismus nach l. c.¹⁰.) Tritt nun die gewünschte Ring-Dehydrierung ein, so kann das Dehydrierungsprodukt meist durch Zusatz von Säure in sehr guter Ausbeute als entsprechendes Imoniumsalz **A** ($\text{X} = \text{ClO}_4^\ominus$) isoliert werden. Im alkalischen Bereich postuliert man ein Gleichgewicht zwischen Imoniumhydroxid **A** ($\text{X} = \text{OH}^\ominus$), Carbinolamin **B** und Aminoaldehyd **C**:

¹⁴) J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Kems, A. B. A. Jansen und T. Walker, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1094, 1104.

¹⁵) N. J. Leonard und D. F. Morrow, J. Amer. chem. Soc. **80**, 371 (1958).



Eine Überführung von einer in die andere tautomere Form ist bei 6/6-Brückenringssystemen immer möglich, bei dem hier untersuchten 6/7-System war dies nicht zu verwirklichen. Wir konnten lediglich die Aminoaldehydform als Dimedonderivat isolieren.

Eine Erklärung für das Überwiegen der monocyclischen Form C mag in der größeren Spannung des ungesättigten bicyclischen 6/7-Ringsystems liegen; hinzu kommt eine noch stärkere Vertwistung des zugrunde liegenden Cyclohexangerüsts, wenn in die dreigliedrige Brücke eine Doppelbindung eingeführt wird. Daß sich mittlere Ringe bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung anders verhalten, hatten bereits *Leonard* und *Musker*¹⁶⁾ bei der Dehydrierung monocyclischer Ringe mit tertiärem Stickstoff festgestellt; auch sie haben dabei Derivate der ringoffenen Form isoliert.

Aus der Aminoaldehyd-Form (C) läßt sich auch zwanglos die Äquilibrierung zur thermodynamisch stabileren *trans*-Form erklären, da α -verzweigte Aldehyde im alkalischen Bereich gemäß dem α -Carbanion-Chemismus¹⁷⁾ leicht isomerisierbar sind. Eine Cyclisierung der *trans*-Form von C zum Imoniumsals wäre sterisch kaum möglich.

Die Dehydrierung bicyclischer tertiärer 6/6- und 6/7-Brückenringamine liefert infolgedessen unterschiedliche Ergebnisse. Es findet auch bei verbrückten 6/7-Ringaminen bevorzugt Ringdehydrierung statt, wodurch die aus Modellbetrachtungen abgeleitete antiperiplanare Stellung der α -H-Atome zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs angenommen werden kann. Im Unterschied zu den verbrückten 6/6-Ringazabicyclen tritt aber schon bei der Aufarbeitung des Oxydationsansatzes der 6/7-Brückenringbicyclen Ringöffnung zu Aminoaldehyden auf, die zur thermodynamisch stabileren *trans*-Form epimerisieren. Über weitere Untersuchungen in dieser Reihe wird gesondert berichtet.

Wir danken Herrn *H. Pfeiffer* für die sorgfältige Ausführung der Elementaranalysen und Herrn *A. Arteman* für die Aufnahme zahlreicher IR-Spektren. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für Sachbeihilfen zu großem Dank verpflichtet. Den *Farbenfabriken Bayer* danken wir herzlich für die Überlassung von Ugurol®-Reinsubstanz.

¹⁶⁾ *N. J. Leonard* und *W. K. Musker*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5631 (1959).

¹⁷⁾ *E. L. Eliel*, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, S. 41, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Mod. 125 registriert.

3-Methyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan (1a)

a) Nach *Eschweiler-Clarke*: 20.0 g 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan (1) werden unter Eiskühlung in 38.0 g 99proz. Ameisensäure langsam mit 23.2 ccm 35proz. Formaldehyd-Lösung versetzt. Nach kurzem Erhitzen auf 110° wird bei Raumtemp. belassen. Danach wird noch 15 Stdn. bei 100–110° Badtemp. gerührt. Nach Zusatz von Salzsäure wird bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt, dann mit 50proz. Natronlauge alkalisiert und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand rektifiziert. Sdp.₂ 37–38°, Ausb. 18.9 g (85%).

Perchlorat: Schmp. 250° (Äthanol).

C₉H₁₈N]ClO₄ (239.7) Ber. C 45.09 H 7.57 N 5.85 Gef. C 44.98 H 7.56 N 5.94

b) Durch LiAlH₄-Reduktion des Urethans: Zur gut gekühlten Lösung von 5.0 g 1 und 4.5 g 1.4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan in 50 ccm Benzol werden 4.4 g Chlorameisensäure-äthylester getropft. Nach 1 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Der gebildete Niederschlag wird durch Zusatz von Wasser gelöst. Nach Abtrennen der Benzolphase wird die wäßr. Lösung noch dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Benzol-Ätherphasen werden getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird destilliert: 6.8 g (86%) 3-Äthoxy-carbonyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan, Sdp._{0.7} 98°.

C₁₁H₁₉NO₂ (197.3) Ber. C 66.97 H 9.71 N 7.10 Gef. C 67.17 H 9.63 N 6.99

Zu einer Suspension von 1.0 g LiAlH₄ in 50 ccm absol. Äther werden 6.0 g 3-Äthoxy-carbonyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan in 10 ccm absol. Äther getropft. Nach 8 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird bei Eiskühlung nacheinander vorsichtig mit 1 ccm Wasser, 2 ccm 15proz. Natronlauge und 3 ccm Wasser zersetzt. Der Niederschlag wird viermal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand wird destilliert. Sdp.₃ 42°, Ausb. 3.6 g 1a (65%, bezogen auf 1).

Pikrat: Schmp. 249–251° (Zers.) (Äthanol).

C₉H₁₈N]C₆H₂N₃O₇ (368.3) Ber. C 48.91 H 5.47 N 15.21 Gef. C 48.82 H 5.51 N 15.28

3-Äthyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan (1b)

a) Aus 1 mit Diäthylsulfat: Zu einer Lösung von 3.0 g 1 in 70 ccm absol. Äther werden unter Rühren 2.5 g Diäthylsulfat getropft. Nach 7 stdg. Erhitzen unter leichtem Rückfluß wird mit 50proz. Kalilauge alkalisiert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Sdp.₄ 53–56°, Ausb. 1.65 g (45%).

Perchlorat: Schmp. 226–228° (absol. Äthanol).

C₁₀H₂₀N]ClO₄ (253.7) Ber. C 47.34 H 7.95 N 5.52 Gef. C 47.18 H 7.96 N 5.56

b) Durch LiAlH₄-Reduktion von 3-Acetyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan: 18.6 g 1 werden in 90 ccm trockenem Benzol tropfenweise unter Kühlung mit 15.3 g Acetanhydrid versetzt. Nach 1 1/2 stdg. Erhitzen wird 5 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird vorsichtig im Rotationsverdampfer bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Das Rohprodukt wird in viel absol. Äther zu einer Suspension von 4.0 g LiAlH₄ in absol. Äther getropft. Nach einer Reaktionszeit von 18 Stdn. wird wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation ist eine starke Schaumentwicklung zu beobachten. Sdp.₃ 47–49°, Ausb. 18.0 g (78%).

3-Benzyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan (1c)

a) Aus **1** und Benzylbromid: Zur Lösung von 10.0 g **1** und 9.0 g 1.4-Diaza-bicyclo[2.2.2]-octan in 500 ccm Benzol werden 13.7 g Benzylbromid in 100 ccm Benzol getropft. Nach 5stdg. Erhitzen wird mit Wasser hydrolysiert. Die abgetrennte Benzolphase wird mit wäßriger Salzsäurelösung mehrmals extrahiert und verworfen. Nach Alkalisieren der sauren wäßrigen Phasen werden diese ausgeäthert. Die ätherischen Phasen werden getrocknet und eingedampft, der Rückstand wird destilliert. Sdp._{0.5} 111–113°, Ausb. 8.6 g (50%).

b) Durch LiAlH₄-Reduktion von 3-Benzoyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan: Zu einer gut gerührten wäßrigen Lösung von 5.0 g **1** und 1.5 g NaOH werden 6.0 g Benzoylchlorid getropft. Dann wird 3 Stdn. erhitzt, mit Äther extrahiert und die Ätherphase mit Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt; danach kristallisiert das Amid sofort aus.

Die Ätherlösung des Amids wird mit 1.0 g LiAlH₄ 6 Stdn. in bekannter Weise unter Rückfluß reduziert. Sdp._{1.5} 118–120°, Ausb. 3.3 g (38%).

Perchlorat: Schmp. 142–143° (absol. Äthanol).

C₁₅H₂₂N]ClO₄ (315.8) Ber. C 57.05 H 6.73 N 4.45 Gef. C 57.09 H 6.66 N 4.52

3-Chlor-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan (2): 3.14 g tert.-Butylhypochlorit werden langsam unter Eiskühlung zu einer Suspension von 3.54 g **1** in 50 ccm absol. Äther und 0.5 g Natriumhydrogencarbonat getropft. Danach wird noch 1 Stde. unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren der abgeschiedenen Salze wird die Ätherlösung getrocknet, das Lösungsmittel vorsichtig i. Vak. abgezogen und der Rückstand, falls möglich, destilliert. Die Destillation ist anschließend möglichst schnell (Gesichts- und Halsschutz!) durchzuführen, da nach längerem Stehenlassen der Substanz Verpuffung unter Schwarzfärbung eintreten kann. Sdp.₁₀ 88–90° (Ölbad 125–130°), Ausb. optimal bis 71%.

C₈H₁₄CIN (159.6) Ber. C 60.20 H 8.84 N 8.78 Gef. C 60.45 H 9.02 N 8.75

3-Phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan (3): 1.4 g Lithiumdraht werden fein geschnitten und unter Stickstoff-Atmosphäre in absol. THF gerührt. 12.8 g Naphthalin werden in 30 ccm absol. THF langsam zugetropft. Während 1 Stde. färbt sich die Lösung intensiv dunkelgrün-schwarz. Nach Zugabe von 15.7 g frisch dest. Brombenzol werden nach 1/2 Stde. 12.5 g **1** in 50 ccm absol. THF zugetropft. Danach wird noch 2 Stdn. bei Raumtemp. und eine weitere Stde. unter Erwärmen auf 60–70° gerührt. Nach Abkühlen wird mit Eisstücken zersetzt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert, nach Extraktion mit Äther mit 15proz. Natronlauge alkaliisiert und mit Äther erschöpfend die Base extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird destilliert. Das zunächst flüssige Destillat erstarrt im Kühlschrank bei Temperaturen von 12–15°. Sdp._{0.7} 136°, Ausb. 4.0 g (20%).

Perchlorat: Schmp. 236–238° (Isopropylalkohol/Äthanol).

C₁₄H₂₀N]ClO₄ (301.8) Ber. C 55.73 H 6.69 N 4.64 Gef. C 55.55 H 6.66 N 4.78

Pikrat: Schmp. 156–158° (Äthanol).

C₁₄H₂₀N]C₆H₂N₃O₇ (430.4) Ber. C 55.81 H 5.15 N 13.02 Gef. C 55.76 H 5.19 N 13.07

Quecksilber(II)-acetat-ÄDTA-Dehydrierung der Amine **1a**–**c** (am Beispiel von **1a**): Der für die Dehydrierung benötigte Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplex wird durch Lösen von 31.8 g Quecksilber(II)-acetat und 37.2 g Äthylendiamin-tetraessigsäure-Dinatriumsalz in 400 ccm 1proz. Essigsäure hergestellt. Nach Erwärmen der Lösung im Wasserbad auf 70° wird unter Rühren die Lösung von 10.8 g **1a** in 100 ccm 1proz. Essigsäure zugetropft. Die Abscheidung von metallischem Quecksilber beginnt nach etwa 10–12 Min. Nach genau 2 Stdn. wird die

Reaktion durch Einstellen in Eiswasser unterbrochen und die abgeschiedene Menge Quecksilber kontrolliert. Dazu wird eine Öffnung des zur Reaktion benötigten Dreihalskolbens mit einem Schliffstopfen fest verschlossen und eine andere mit einem Kapillarrohr versehen, das bis zum Boden des Kolbens reicht. Die dritte Öffnung wird durch ein graduiertes, durch vorheriges Einwägen von metallischem Quecksilber geeichtes Rohr mit Hahn verschlossen. Das Reaktionsgefäß wird um 180 Grad so gedreht, daß das abgeschiedene Quecksilber in das graduierte Rohr fließt. Erreicht die Menge Quecksilber die vorher angebrachte Markierung der Skala, d. h. entspricht die abgeschiedene Menge der berechneten, so wird der Verschlubhahn langsam geöffnet und das Quecksilber auf einem Trichter gesammelt. Nach Waschen mit 1proz. Essigsäure und Wasser wird es trocken filtriert und danach gravimetrisch bestimmt. Die so ermittelte Menge Quecksilber beträgt für **1a** 15.8 g (berechnet für einen 2-Elektronenentzug 15.6 g). Bei der weiteren Aufarbeitung brauchen die überschüssigen Quecksilber(II)-Ionen nicht entfernt werden, da sie als Hg(II)-ÄDTA-Komplex in Lösung gehalten werden. Die Lösung wird nach Einengen auf etwa ein Drittel dreimal mit Äther extrahiert. Dann wird mit Äther überschichtet, unter Eiskühlung vorsichtig mit 15proz. *Natronlauge* alkalisiert und erschöpfend mit Äther extrahiert.

Dehydrierungsbedingungen der Amine **1a** – c:

Amin	Bad-Temp.	Beginn der Hg-Abscheidung (Min.)	Reakt.-Dauer (Std.)	% Hg	Ausb. % 4a – c
1a	70°	10–12	2	101–105	75–85
1b	80–90°	5	3	104	60–70
1c	65–70°	2	2 ³ / ₄	100–102	60–75

4a – c fielen als ölig-schmierige Substanzen an, die sich nicht weiter reinigen ließen.

Reaktionen der Basen 4a – c mit *Dimedon* zu **5a** – c: Die Lösung von 0.1 g *Base* in ca. 10 ccm Äthanol wird mit verd. *Essigsäure* schwach angesäuert und mit etwa 0.3 g *Dimedon* kurz auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten fällt sofort eine reine, kristalline Substanz an. Nach Waschen mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung, Äthanol und Äther sind die Substanzen analysenrein. Die Umkristallisation bedarf großer Flüssigkeitsmengen. Ausb. 70–80%.

Dimedonderivat von 4a: 1-Methylaminomethyl-4-[bis-(2.6-dioxo-4.4-dimethyl-cyclohexyl)-methyl]-cyclohexan (5a): Schmp. 219–221°.

C₂₅H₃₉NO₄ (417.6) Ber. C 71.91 H 9.41 N 3.35 Gef. C 71.57 H 9.50 N 3.30

Dimedonderivat von 4b: 1-Äthylaminomethyl-4-[bis-(2.6-dioxo-4.4-dimethyl-cyclohexyl)-methyl]-cyclohexan (5b): Schmp. 227–229° (Zers.).

C₂₆H₄₁NO₄ (431.6) Ber. C 72.35 H 9.57 N 3.25 Gef. C 72.27 H 9.52 N 3.28

Perchlorat von 5b: Schmp. 239–241° (Äthanol/Äther).

C₂₆H₄₂NO₄]ClO₄ (532.0) Ber. C 58.70 H 7.96 N 2.63 Gef. C 58.72 H 8.01 N 2.56

Dimedonderivat von 4c: 1-Benzylaminomethyl-4-[bis-(2.6-dioxo-4.4-dimethyl-cyclohexyl)-methyl]-cyclohexan (5c): Schmp. 213–214°.

C₃₁H₄₃NO₄ (493.7) Ber. C 75.42 H 8.78 N 2.84 Gef. C 75.14 H 8.72 N 2.86

trans-4-Benzylaminomethyl-cyclohexylmethanol (8)

a) *trans-4-Benzaminomethyl-cyclohexan-carbonsäure-(1)-äthylester (7):* 3.0 g *trans-4-Aminomethyl-cyclohexan-carbonsäure-(1)* (**6**) werden mit 1.6 g *NaOH* in 10 ccm Wasser gelöst und im Eisbad auf etwa 10° gekühlt. Dazu werden 2.8 g *Benzoylchlorid* getropft. Nach dem

Erwärmen auf Raumtemp. wird noch 1 Stde. gerührt. Durch Zugabe von verd. *Salzsäure* fällt die fast reine *Carbonsäure* quantitativ aus. 4.5 g davon werden mit absol. *Äthanol* unter Einleiten von *HCl*-Gas verestert. Nach 12 Stdn. wird vom Niederschlag abfiltriert und der überschüss. Alkohol abdestilliert. Es bleibt ein leicht gelblicher, flüssiger Rückstand, der mehrmals mit Cyclohexan ausgekocht wird. Der *Ester* kristallisiert beim Abkühlen fein sternchenförmig aus. Schmp. 90–93° (Cyclohexan).

$C_{17}H_{23}NO_3$ (289.4) Ber. C 70.56 H 8.01 N 4.84 Gef. C 70.35 H 7.97 N 4.70

b) *Reduktion zu 8*: 2.0 g des *Esters 7* werden in 200 ccm Äther zu einer Suspension von 1.0 g *LiAlH₄* in 50 ccm absol. Äther getropft. Die Lösung wird 32 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach bekannter Aufarbeitung fallen nach Abziehen des Äthers 1.8 g Rohprodukt an. Die Reinigung erfolgt über das Perchlorat.

Perchlorat: Schmp. 158–160° (absol. Äthanol).

$C_{15}H_{24}NO_4$ (333.8) Ber. C 53.97 H 7.25 N 4.20 Gef. C 53.91 H 7.30 N 4.11

Synthese von 5c: 3.0 g *trans-4-Benzylaminomethyl-cyclohexylmethanol (8)* werden mit 20.0 g aktivem *Mangandioxid*¹⁴⁾ in 100 ccm Petroläther/Benzol (1 : 1) 8 Tage bei Raumtemp. gerührt. Dann wird die Lösung mehrmals durch Hart-Filter filtriert. Wenn das Mangandioxid fast vollständig entfernt ist, wird bis zur Trockene eingengt. Ein Teil des Rückstandes wird in Äthanol aufgenommen mit verd. Essigsäure schwach angerührt und wie beschrieben mit *Dimedon* umgesetzt. Beim Abkühlen fallen sofort Kristalle aus, die aber noch durch Manganionen verunreinigt sind. Der Niederschlag wird mehrmals mit Äthanol/Wasser-Mischungen aufgeköcht, so daß am Ende weiße Kristalle zurückbleiben, die allerdings noch Fremdionen enthalten, wie die Analysenwerte zeigen. Schmp. 215–216°.

$C_{31}H_{43}NO_4$ (493.7) Ber. C 75.42 H 8.78 N 2.84 Gef. C 74.40 H 8.66 N 2.72

Das IR- und ¹H-NMR-Spektrum des synthetischen Dimedonderivats *5c* und des aus der Pseudobase *4c* gewonnen stimmen in allen charakteristischen Banden und Signalen überein. Der Misch-Schmp. zeigt trotz der nicht ganz reinen Synthesesubstanz keine Depression.

[457/71]