

worin: $x_1 =$ Menge des Cu^* ; $a_1 =$ Menge des Cu ;
 $x_2 =$ Menge des Cu^{*+} ; $a_2 =$ Menge des Cu ;
 $x_3 =$ Menge des Cu^{*+} ; $a_3 =$ Menge des Cu^{*+} ;
 $x_0 = x_1 + x_2 + x_3$; $a = a_1 + a_2 + a_3$;

$v_1 =$ Geschw. der Reaktion $\text{Cu} \rightleftharpoons \text{Cu}^*$; $v_2 =$ Geschw. der Reaktion $\text{Cu}^* \rightleftharpoons \text{Cu}^{*+}$;

$$\varphi = \sqrt{\left(\frac{v_1}{a_1} + \frac{v_1}{a_2} - \frac{v_2}{a_2} - \frac{v_2}{a_3}\right)^2 + 4 \frac{v_1}{a_2} \cdot \frac{v_2}{a_2}}$$

$$\alpha_1 = \frac{1}{2} \left[\frac{v_1}{a_1} + \frac{v_1}{a_2} + \frac{v_2}{a_2} + \frac{v_2}{a_3} + \varphi \right]; \quad \alpha_2 = \frac{1}{2} \left[\frac{v_1}{a_1} + \frac{v_1}{a_2} + \frac{v_2}{a_2} + \frac{v_2}{a_3} - \varphi \right].$$

In der vorliegenden Arbeit haben wir diese Gleichung nicht angewendet, da die Korrekturen, die dies mit sich gebracht hätte, kleiner als die Messfehler unserer Versuchstechnik gewesen wären.

Wir möchten hier auch Prof. *Sartori* von der Universität Triest für seine wertvollen Ratschläge bestens danken.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe des radioaktiven Isotops ^{64}Cu wurde der zeitliche Verlauf des Austausches von Kupferatomen zwischen einer Kupferfolie und angrenzenden Kupfersulfatlösungen bestimmt. Für den zeitlichen Verlauf wurde eine Reaktionsgleichung abgeleitet, und es wurden die Konstanten berechnet.

Centro Tumori, Busto Arsizio (Italien).

151. Synthese der Allo-cyclogeraniumsäure

von G. Tschudi¹⁾ und H. Schinz.

(17. IV. 52.)

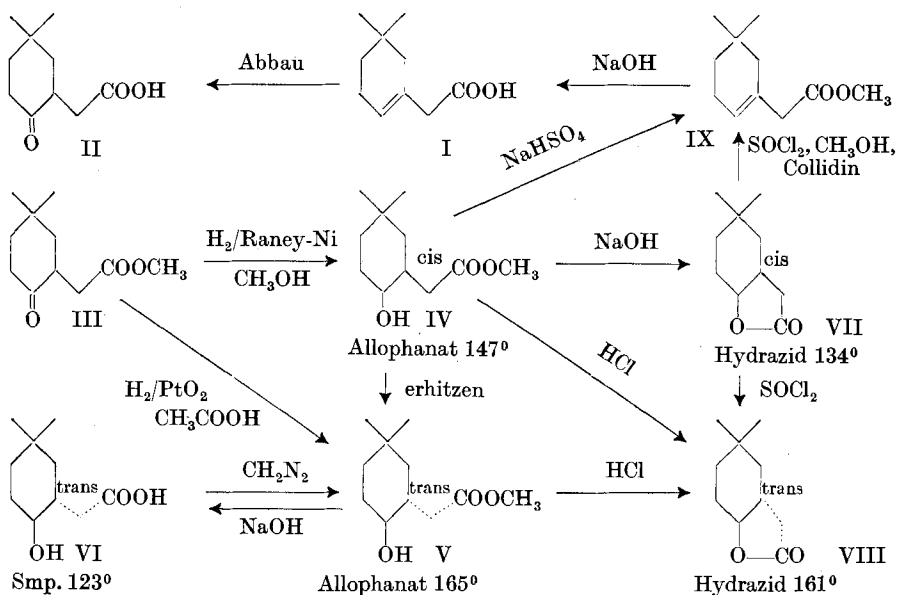
In einer früheren Abhandlung²⁾ haben wir zwei Synthesen der 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3)³⁾ (II) beschrieben. Da diese Verbindung mit der beim oxydativen Abbau der Allo-cyclogeraniumsäure erhaltenen Ketosäure $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ identisch war, ergab sich für die Allo-cyclogeraniumsäure die wahrscheinliche Struktur I. Wir haben darauf die Säure I ausgehend von der Ketosäure II dargestellt. Das erhaltene Produkt war mit der Allo-cyclogeraniumsäure identisch und die Richtigkeit unserer Annahme damit bewiesen.

¹⁾ Vgl. Diss. G. Tschudi, ETH., 1950 erschienen.

²⁾ Helv. **33**, 1865 (1950).

³⁾ Aus Zweckmässigkeitsgründen bezeichnen wir schon seit längerer Zeit bei den monocyclischen Terpenverbindungen mit geminalem Dimethyl das diese Gruppe tragende C-Atom mit 1 und zählen in der Richtung des Uhrzeigers; vgl. Formel XIII in der Publikation von U. Steiner & H. Schinz, Helv. **34**, 1508 (1951).

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-(3) (II) wurde mit Diazomethan in den Methylester III verwandelt. Diesen reduzierte man katalytisch zum entsprechenden Oxyester. In Eisessig mit Platinoxyd als Katalysator erhielt man ein Produkt mit geringerer Dichte



und niedrigerem Brechungsindex als mit *Raney-Nickel* in alkoholischer Lösung. Die *Auwers-Skita'sche* Regel, wonach in saurer Lösung hauptsächlich cis-, in neutralem oder alkalischem Medium trans-Isomere entstehen und andererseits die cis-Formen höhere Dichten und Brechungsindices als die trans-Formen besitzen¹⁾, erlaubte keine Konfigurationsbestimmung, weil bei Anwendung auf unser Beispiel der erste Teil des Erfahrungssatzes dem zweiten widerspricht²⁾. Dagegen ermöglichte die verschiedene grosse Beständigkeit der beiden Oxyester eine Zuteilung der sterischen Formen. Man darf annehmen, dass der in saurer Lösung erhaltene Oxyester mit geringerer Dichte und niedrigerem Brechungsvermögen die trans-Form V besitzt, da er bei der Verseifung mit Alkali quantitativ die kristallisierte Oxysäure VI liefert, die ihrerseits durch Veresterung mit Diazomethan wieder in den Ausgangsester übergeht. Dem durch Reduktion mit *Raney-Nickel* in Alkohol gewonnenen Produkt (d und n_D höher) dürfte dagegen aus folgenden Gründen die cis-Form IV zukommen: es ist sehr unbeständig und lagert sich bei der Destillation unter

¹⁾ Vgl. z. B. B. 53, 1792 (1920); A. 431, 1 (1923).

²⁾ Es sind viele Ausnahmen der Regel von *Auwers-Skita* bekannt, vgl. z. B. K. v. *Auwers*, B. 68, 1346 (1935); A. *Skita* & R. *Rössler*, B. 72, 268 (1939); W. *Hückel* & W. *Gelmroth*, A. 514, 240 (1934); F. *Fleck* & H. *Schinz*, Helv. 33, 140 (1949).

11 mm, ja schon beim langen Stehen bei Zimmertemperatur, in V um; es konnte auch unter milden Bedingungen nicht zur entsprechenden Oxyssäure verseift werden, da momentan Lactonbildung eintrat und zwar bei alkalischer Verseifung zum cis-Lacton VII, bei saurer Verseifung zum trans-Lacton VIII, das andererseits auch durch Verseifen des trans-Oxyesters V mit Säure erhalten wurde. Die Daten der Lactone sind denen der entsprechenden Oxyester analog, d. h. VII zeigt höhere Dichte und höhern Brechungsindex als VIII.

Die Oxyester IV und V wurden durch die Allophanate vom Smp. 147 bzw. 165° charakterisiert. Die Lactone VII und VIII reagieren mit Hydrazinhydrat schon bei Zimmertemperatur und ergeben die Hydrazide der cis- bzw. trans-Oxyssäure, Smp. 134° bzw. 161°. Die Oxyester reagieren dagegen erst bei längerem Erwärmen am siedenden Wasserbad, wobei IV in V übergeht, so dass man nur das trans-Hydrazid vom Smp. 161° erhält.

Ein Versuch, das cis-Lacton VII durch alkoholische Bromwasserstofflösung zum γ -Bromester aufzuspalten¹⁾ und daraus durch Eliminierung von HBr mittels Collidin Allo-cyclogeraniumsäureester (IX) zu gewinnen, war erfolglos. Dagegen liess sich dieser durch Erwärmen des Lactons mit Thionylchlorid, Versetzen des Reaktionsproduktes mit methanolischer Salzsäure²⁾ und Behandlung des erhaltenen γ -Chloresters mit Collidin in einer Ausbeute von 20% herstellen.

Einwirkung von Phosphortribromid und Pyridin auf den cis-Oxyester IV ergab ein Gemisch von Ausgangsmaterial und Lacton, rasches Erhitzen mit Kaliumhydrogensulfat 20% ungesättigten Ester IX neben Lacton.

Das UV.-Absorptionsspektrum des Allo-cyclogeraniumsäureesters (IX) zeigt im Gebiet von 225 $m\mu$ kein Maximum.

Das Benzyl-thiuroniumsalz der durch Verseifen erhaltenen Säure I schmolz bei 147,5° und war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit einem authentischen Vergleichspräparat aus Allo-cyclogeraniumsäure, die durch Cyclisation von mit β, γ -ungesättigten Isomeren vermengter Geraniumsäure erhalten worden war³⁾.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scers*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴⁾.

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäureester-(3) (III). Die Na-Verbindung aus 43,6 g δ, δ -Dimethyl- β -carboxymethyl-adipinsäure-dimethylester wurden

¹⁾ *M. S. Karash* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **70**, 1058 (1948), hatten γ -Valerolacton in γ -Brom-n-valeriansäureester übergeführt, indem sie die alkoholische Lösung des Lactons bei 0° mit HBr sättigten und längere Zeit stehen liessen.

²⁾ *N. Levin & D. Papa*, *Am. Soc.* **69**, 1830 (1947).

³⁾ *Ch. A. Vodoz & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 1035 (1950); der Smp. ist dort etwas tiefer zu 145° angegeben.

⁴⁾ Bei den Smp.-Angaben ist die Fadenkorrektur berücksichtigt.

nach unsern frühern Angaben¹⁾ in Benzol unter N₂ der *Dieckmann'schen* Kondensation unterworfen. Der erhaltene rohe Ketodicarbonester wurde zur Entfernung leicht flüchtiger Anteile im Vakuum auf 160° erhitzt. Zur Verseifung und Decarboxylierung²⁾ erhitzte man das Rohprodukt 3½ Std. mit 120 cm³ konz. HCl zum Sieden (Bad 150–160°), bis eine Probe mit FeCl₃ keine Färbung mehr zeigte.

Die 29 g rohes Decarboxylierungsprodukt wurden mit CH₃N₂ verestert. Erhalten 24 g 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäure-methylester-(3) (III). Sdp. 0,16 98–99°; d₄²⁰ = 1,0356; n_D²⁰ = 1,4619; M_D ber. für C₁₁H₁₈O₃ 52,46; gef. 52,62.

Ausbeute (auf Tricarbonester bezogen) 82%.

Katalytische Reduktion des Ketoesters III. a) *Mit Raney-Nickel*: 10 g Ketoester III wurden in CH₃OH-Lösung in Gegenwart von *Raney-Nickel* katalytisch reduziert. Cis-Oxyester IV, Sdp. 0,11 91–92°; d₄²⁰ = 1,0290; n_D²⁰ = 1,4671; M_D ber. für C₁₁H₂₀O₃ 53,98; gef. 54,02.

Allophanat: Smp. 146,5–147° (dreimal aus CH₃OH–H₂O).

3,734 mg Subst. gaben 7,465 mg CO₂ und 2,618 mg H₂O

C₁₃H₂₂O₅N₂ Ber. C 54,53 H 7,75% Gef. C 54,56 H 7,85%

Hydrazid: 300 mg Ketoester wurden mit 170 mg Hydrazinhydrat und 0,25 cm³ abs. Xylol 1 Std. am kochenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden Xylol und überschüssiges Hydrazinhydrat bei 100° abgesaugt, zuletzt am Hochvakuum, bis der Rückstand geruchlos war. Dieser wurde aus Chloroform-Cyclohexan umkristallisiert (8mal). Smp. 160,5–161°.

3,762 mg Subst. gaben 8,266 mg CO₂ und 3,398 mg H₂O

3,230 mg Subst. gaben 0,406 cm³ N₂ (19°, 721 mm)

C₁₀H₂₀O₂N₂ Ber. C 59,97 H 10,07 N 13,99%
Gef. „ 59,96 „ 10,11 „ 13,94%

Destillation von rohem cis-Ester IV gab den trans-Ester V vom Sdp. 11 142–143°; d₄²⁰ = 1,0221; n_D²⁰ = 1,4628; M_D ber. für C₁₁H₂₀O₃ 53,98; gef. 53,95.

b) *Mit PtO₂ in Eisessig*: 2 g Ketoester III wurden in Eisessig in Gegenwart von 100 mg PtO₂ katalytisch reduziert. Erhalten 1,76 g trans-Oxyester V vom Sdp. 13 142–143°; Sdp. 0,03 85°; d₄²⁰ = 1,0206; n_D²⁰ = 1,4618; M_D ber. für C₁₁H₂₀O₃ 53,98; gef. 53,91

Allophanat Smp. 165–165,5°

3,762 mg Subst. gaben 7,514 mg CO₂ und 2,585 mg H₂O

C₁₃H₂₂O₅N₂ Ber. C 54,53 H 7,75% Gef. C 54,50 H 7,69%

Hydrazid Smp. 160,5–161°, identisch mit dem bei a) beschriebenen Derivat.

Verseifung von cis-1,1-Dimethyl-cyclohexanol-(4)-essigsäure-ester-(3) (IV). a) *Mit verd. NaOH*: 2 g cis-Oxyester IV wurden mit 6 cm³ 10-proz. wässriger NaOH 45 Min. am Wasserbad erhitzt, bis aller Ester gelöst war. Man verdünnte mit Wasser, schüttelte evtl. noch vorhandene Neutralteile mit Äther aus, säuerte die alkalische Lösung mit verd. HCl an und isolierte hierauf die sauren Teile. Diese gaben bei der Destillation 1,4 g cis-Lacton VII (83%) vom Sdp. 0,3 85–86° und 0,2 g trans-Oxyssäure VI (9%) vom Smp. 122,5–123°.

Eine mittlere Fraktion des cis-Lactons zeigte: d₄²⁰ = 1,0354; n_D²⁰ = 1,4736; M_D ber. für C₁₀H₁₆O₂ 45,63; gef. 45,63.

Das Hydrazid bildete sich schon bei Zimmertemperatur. Man erwärmte den Ansatz noch 10 Min. am Wasserbad. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren Smp. 133,5–134°.

¹⁾ G. Tschudi & H. Schinz, *Helv.* **33**, 1870 (1950); der δ,δ-Dimethyl-β-carboxymethyl-adipinsäureester ist dort als Tricarbonester XIII bezeichnet.

²⁾ Früher, l. c., wurde der Ketodicarbonester mittels Ba(OH)₂ verseift und decarboxyliert (dort mit Ketodicarbonester XIV bezeichnet).

Mischproben mit dem trans-Hydrazid schmolzen je nach Mischungsverhältnis zwischen 121—123° und 155—157°.

3,798 mg Subst. gaben 8,342 mg CO₂ und 3,400 mg H₂O

3,078 mg Subst. gaben 0,382 cm³ N₂ (16°, 723 mm)

C₁₀H₂₀O₂N₂ Ber. C 59,97 H 10,07 N 13,99%

Gef. „ 59,94 „ 10,02 „ 13,95%

b) *Mit verd. HCl*: 3 g cis-Oxyester IV wurden mit 9 cm³ 10-proz. HCl 1½ Std. am Wasserbad erhitzt. Nach Aufnehmen in Äther, Waschen mit H₂O und NaHCO₃-Lösung erhielt man bei der Destillation 2,05 g (81%) trans-Lacton VIII vom Sdp. 11 138—140°; n_D²⁰ = 1,4685.

3,960 mg Subst. gaben 10,342 mg CO₂ und 3,435 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₂ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,27 H 9,71%

Das Hydrazid bildete sich schon bei Zimmertemperatur. Smp. 160,5—161°; identisch mit den Derivaten aus den Oxyestern IV und V.

Verseifung von trans-1,1-Dimethyl-cyclohexanol-(4)-essigsäureester-(3) (V). a) *Mit verd. NaOH*: 700 mg trans-Oxyester V wurden im 3fachen Volumen 10-proz. NaOH in der Wärme gelöst, die alkalische Lösung mit verd. H₂SO₄ angesäuert und mit Äther aufgearbeitet. Erhalten 645 mg kristalline trans-Oxysäure VI, Smp. 123—123,5° (aus Aceton-Benzol); nach Smp. und Mischprobe identisch mit der bei der alkalischen Verseifung des cis-Oxyesters IV als Nebenprodukt gewonnenen Oxysäure.

3,584 mg Subst. gaben 8,478 mg CO₂ und 3,167 mg H₂O

C₁₀H₁₈O₃ Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,55 H 9,89%

300 mg trans-Säure VI wurden mit ätherischer CH₂N₂-Lösung verestert. Erhalten 270 mg trans-Oxyester. d₄²⁰ = 1,0183; n_D²⁰ = 1,4616; M_D ber. für C₁₁H₂₀O₃ 53,98; gef. 54,03.

b) *Mit verd. HCl*: 700 mg trans-Oxyester V gaben 400 mg (68%) trans-Lacton VIII vom Sdp. 13 137—139°; d₄²⁰ = 1,0246; n_D²⁰ = 1,4684; M_D ber. für C₁₀H₁₆O₂ 45,63; gef. 45,67; ausserdem entstanden 200 mg teilweise verharzte trans-Oxysäure.

Das Hydrazid bildete sich bei Raumtemperatur; Smp. 160,5—161°.

Allo-cyclogeraniumsäure (I). *Ungesättigter Ester IX aus cis-Oxyester IV*: 4 g cis-Oxyester IV wurden mit KHSO₄ in einem *Vigreux*-Kolben 10 Min. auf 170—180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt destillierte man unter vermindertem Druck ab. Nochmalige fraktionierte Destillation ergab neben 2,5 g cis-Lacton VII (n_D²⁰ = 1,4745) 0,75 g (20%) Allo-cyclogeranium-säuremethylester (IX) vom Sdp. 15 102°; n_D²⁰ = 1,4592.

In zwei weiteren Versuchen wurde nur Lacton erhalten.

Ester IX aus cis-Lacton VII: 5,8 g cis-Lacton VII wurden mit 5 cm³ SOCl₂ 2½ Std. auf dem Dampfbad zum schwachen Sieden erhitzt und dann in methanolische HCl gegossen. Nach Absaugen im Vakuum versetzte man den Rückstand mit 9 cm³ Collidin, kochte 1 Std. am Rückfluss und unterwarf das Gemisch der fraktionierten Destillation. Erhalten 3,9 g trans-Lacton VIII (n_D²⁰ = 1,4684; Hydrazid Smp. 160°) und 1,05 g (20%) Allo-cyclogeraniumsäuremethylester IX vom Sdp. 11 96—98°; n_D²⁰ = 1,4600.

Verseifung des Esters IX: 1,05 g Ester IX wurden mit 5 cm³ 10-proz. wässriger NaOH 3 Std. zum Sieden erhitzt. Trennen in sauer und neutral. Erhalten 0,6 g (63%) Allo-cyclogeraniumsäure (I) vom Sdp. 11 142—145°; n_D²⁰ = 1,4720.

Benzyl-thiuroniumsalz: Smp. 147,5° (viermal aus C₂H₅OH—H₂O).

2,830 mg Subst. gaben 6,706 mg CO₂ und 2,008 mg H₂O

C₁₃H₂₆O₂N₂S Ber. C 64,63 H 7,84% Gef. C 64,67 H 7,94%

Der Smp. des Präparates von *Vodoz & Schinz*¹⁾ wird beim Mischen mit dem Derivat der synthetischen Säure nicht erniedrigt.

Ausführung der Analysen und Aufnahme des Spektrums verdanken wir Herrn *W. Manser*.

¹⁾ L. c.

Zusammenfassung.

Durch katalytische Reduktion von 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäureester-(3) unter verschiedenen Bedingungen wurden die beiden stereoisomeren Oxyester hergestellt. Aus diesen erhielt man die entsprechenden Lactone und die eine Oxysäure. Die Zuteilung der cis- bzw. trans-Form wurde auf Grund der verschieden grossen Beständigkeit der Oxyester und der Lactone vorgenommen. Allo-cyclogeraniumsäureester wurde sowohl aus dem cis-Oxyester durch direkte Wasserabspaltung als auch aus dem cis-Lacton über den γ -Chloresther gewonnen. Die synthetische Allo-cyclogeraniumsäure ist identisch mit der von *Ch. A. Vodoz & H. Schinz* beschriebenen Verbindung, welche bei der Cyclisation von mit β, γ -ungesättigten Isomeren vermengter Geraniumsäure entsteht.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

152. Über Alkylenimin-Derivate.

1. Mitteilung¹⁾.

Über in 3-Stellung basisch substituierte Pyrrolidin-, Piperidin- und Hexamethylenimin-Derivate

von E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann.

(19. IV. 52.)

In einer früheren Arbeit²⁾ haben wir uns mit der Anlagerung von Acrylsäurenitril an eine Reihe von Verbindungen mit aktiven Methingruppen befasst und gelangten durch intramolekulare Acylierung an die vorhandenen aromatischen Ringe zu interessanten spiro-cyclischen Derivaten des Fluoranthens. Wir haben dieses Gebiet in anderer Richtung weiterbearbeitet und sind so u. a. zu neuen, in pharmazeutischer Hinsicht interessanten Alkylenimin-Abkömmlingen gelangt, über die wir in den folgenden Mitteilungen berichten möchten, insbesondere auch deshalb, weil kürzlich mehrere Veröffentlichungen eines amerikanischen Arbeitskreises³⁾ über die Herstellung

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen von *K. Hoffmann* am XIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, 10.–13. September 1951, New York, und an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft vom 24. Februar 1952, Fribourg.

²⁾ *K. Hoffmann & E. Tagmann*, *Helv.* **32**, 1470 (1949).

³⁾ *C. A. Miller & L. M. Long*, *Am. Soc.* **73**, 4895 (1951); *C. A. Miller, H. I. Scholl & L. M. Long*, *Am. Soc.* **73**, 5608 (1951); *G. Chen, R. Portman et al.*, *J. Pharmacol. & Exp. Therapeutics* **103**, 54 (1951).