

312. Über cyclische Derivate des Malonamidesters. II

von Ch. J. Morel und W. G. Stoll.

(13. X. 52.)

In unserer vorangehenden Mitteilung¹⁾ berichteten wir über Derivate der Cyclohexan-1,1-dicarbonsäure. Im folgenden beschreiben wir Verbindungen aus der Reihe der Cyclopentan-1,1-dicarbonsäure.

Zur Darstellung des 1-Cyano-cyclopentancarbonsäureesters und seiner im Ring durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituierten Homologen benutzten wir die klassische Methode der Kondensation von Cyanessigester mit den entsprechenden 1,4-Dihalogeniden in Gegenwart von Natriumalkoholat.

Die Dihalogen-alkane sind aus den 1,4-Glykolen leicht zugänglich. Für die Synthese dieser Glykole wurden verschiedene Wege benutzt: Um die in 2-Stellung mit einem Alkylrest substituierten 1,4-Butylenglykole zu erhalten, wurden zuerst nach der ausgezeichneten Methode von Kloetzel²⁾ die entsprechenden Nitroparaffine mit Fumarsäureester zu den Alkyliden-bernsteinsäureestern kondensiert, diese durch katalytische Hydrierung in die Alkylbernsteinsäureester übergeführt und letztere mit Lithiumaluminiumhydrid zu den 1,4-Glykolen reduziert.

Zur Darstellung der 1,4-dialkylsubstituierten 1,4-Butylenglykole wurde Acetylen-dimagnesiumbromid mit den entsprechenden aliphatischen Aldehyden³⁾ zu den Butindiolen umgesetzt. Diese führte man durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Butandiole über.

Um schlussendlich zu den 1-alkylsubstituierten 1,4-Butylenglykolen zu gelangen, wurde Bernsteinsäure-monomethylester in das Esterchlorid übergeführt, dieses mit Alkylcadmiumverbindungen in die entsprechenden δ -Ketocarbonsäureester⁴⁾ übergeführt. Letztere wurden mit LiAlH_4 zu den gewünschten Glykolen reduziert.

Die alkylierten 1-Cyano-cyclopentancarbonsäure-äthylester liessen sich, wie schon in der vorhergehenden Mitteilung für die entsprechenden Cyclohexanderivate beschrieben¹⁾, mit 85-proz. Schwefelsäure in die alkylierten 1-Carbamyl-cyclopentancarbonsäureester überführen.

Die bei den im Ring alkylierten 1-Carbamyl-cyclopentan-1-carbonsäureestern zu erwartenden Isomeren wurden im allgemeinen

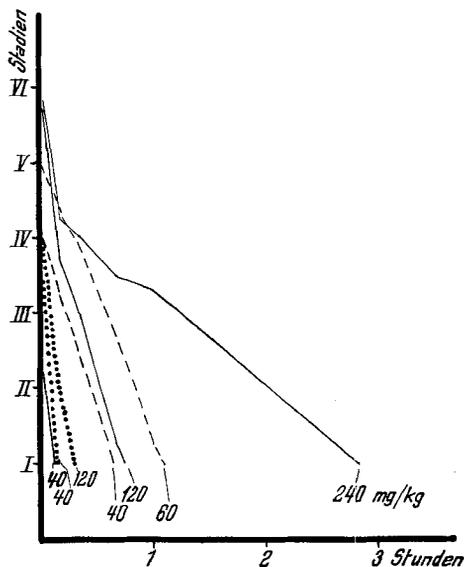
¹⁾ Ch. J. Morel & W. G. Stoll, *Helv.* **35**, 2556 (1952).

²⁾ M. C. Kloetzel, *Am. Soc.* **70**, 3571 (1948).

³⁾ A. W. Johnson, *Acetylenic Compounds*; E. Arnold & Co., London 1946, p. 138.

⁴⁾ J. Cason, *Chem. Rev.* **40**, 15 (1947).

nicht getrennt. Jedoch wurden die meisten Derivate der 2,5-Dimethylcyclopentan-1,1-dicarbonsäuren, deren sterische Verhältnisse durch Arbeiten von *Wislicenus*¹⁾ sowie von *Jacobs & Florsheim*²⁾ geklärt sind, in einheitlicher Form hergestellt. Hierzu wurde 2,5-Dibromhexan nach *Kornblum & Eicher*³⁾ in das Racemat und die Mesoform getrennt, jedes Isomere für sich mit Cyanessigester kondensiert und in den entsprechenden 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentan-1-carbonsäureester übergeführt. Aus dem Racemat wurde ein Esteramid vom Smp. 86–87° und aus der Mesoform eines vom Smp. 56–58° erhalten.



Narkoseversuch am Kanin, i. v.

Feststellung der Narkosetiefe, modifiziert nach dem Vorgehen von *Magnus & Girndt*. Angabe der Narkosetiefe in Graden von I bis VI, wobei Grad IV einer chirurgisch verwertbaren Narkose entspricht und Grad VI eine maximale Narkosetiefe mit erlöschtem Konjunktivalreflex.

2–3 Tiere pro Dosis.

..... Mesoform, 2/3 Tiere Exitus bei 120 mg/kg.

———— Racemat, 2/2 Tiere Exitus bei 300 mg/kg.

----- „Evipan“, 1/3 Tiere Exitus bei 40 mg/kg.

— · — · — · „Bayer“, 3/3 Tiere Exitus bei 70 mg/kg.

= N-Methyl-cyclohexenylmethylbarbitursäure.

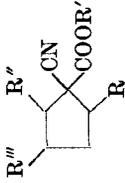
Die höheren homologen Ester der racemischen 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure wurden auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt. Entweder wurde die racemische 1-Cyano-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure mit Phosphorpentachlorid in das

¹⁾ *J. Wislicenus*, B. **34**, 2565 (1901).

²⁾ *T. L. Jacobs & W. H. Florsheim*, Am. Soc. **72**, 256 (1950).

³⁾ *N. Kornblum & J. H. Eicher*, Am. Soc. **71**, 2259 (1949).

Tabelle 1.



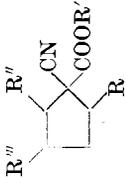
						Elementaranalyse			
						Bruttoformel	% C	% H	% N
H	C ₂ H ₅	H	H	61	109-110°/11 mm	C ₉ H ₁₃ O ₂ N	ber. 64,63 gef. 64,78	7,84 7,60	8,38 8,24
CH ₃ ¹⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	68	118-119,5°/11 mm	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	ber. 67,64 gef. 67,52	8,78 8,49	7,18 7,00
H	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	50	134-135,5°/14 mm	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N	ber. 68,85 gef. 68,67	9,15 8,98	6,70 6,59
H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	66	125-126,5°/12 mm	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	ber. 67,64 gef. 67,64	8,78 8,71	7,18 7,07
H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	73	139,5-141°/12 mm	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N	ber. 68,85 gef. 68,98	9,15 9,01	6,70 6,65
H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	48	123-124°/12 mm	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	ber. 67,64 gef. 67,50	8,78 8,49	7,18 7,10
H	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H	60	129-130°/12 mm	C ₁₂ H ₁₈ O ₂ N	ber. 68,85 gef. 68,63	9,15 9,10	6,70 6,65
CH ₃ ²⁾	H	CH ₃	H	95	— ³⁾	C ₉ H ₁₃ O ₂ N	ber. 64,65 gef. 64,63	7,84 7,44	8,38 8,18

1) Gemisch des Racemates und der Mesoforn.

2) Im experimentellen Teil beschrieben.

3) Racemat. Smp. 74-75° (aus Benzol-Petroläther).

Tabelle 1. (Fortsetzung.)



R	R'	R''	R'''	Ausb. %	Siedepunkt	Elementaranalyse			
						Bruttoformel	% C	% H	% N
CH ₃ ¹⁾²⁾	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	H	80	133-134 ^o /13 mm	C ₁₃ H ₂₁ O ₂ N	ber. 69,90 gef. 70,17	9,48 9,24	6,28 6,31
CH ₃ ¹⁾²⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	81	125-126 ^o /12 mm	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	ber. 67,64 gef. 67,76	8,78 8,68	7,18 7,09
CH ₃ ²⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	55	123-123,5 ^o /11 mm	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	ber. 67,64 gef. 67,65	8,78 8,55	7,18 6,92
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	51	138-140 ^o /12 mm	C ₁₃ H ₂₁ O ₂ N	ber. 69,90 gef. 69,88	9,48 9,27	6,28 6,48
CH ₃ ⁴⁾¹⁾	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	H	68	119-120 ^o /13 mm	C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N	ber. 68,85 gef. 68,64	9,15 8,98	6,70 6,55
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H	43	154-155 ^o /12 mm	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N	ber. 71,66 gef. 71,51	10,03 9,84	5,58 5,45
iso-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	iso-C ₃ H ₇	H	21	163-164 ^o /12 mm	C ₁₅ H ₂₃ O ₂ N	ber. 71,66 gef. 71,45	10,03 9,77	5,58 5,50
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	21	123-124 ^o /11 mm	C ₁₂ H ₁₉ O ₂ N	ber. 68,85 gef. 68,76	9,15 8,99	6,70 6,60

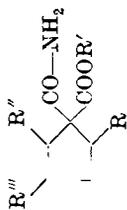
1) Racemat.

2) Im experimentellen Teil beschrieben.

3) Mesoform.

4) Darstellung analog wie iso-Butylester.

Tabelle 2.



R	R'	R''	R'''	Ausb. %	Siedepunkt	Smp.	Elementaranalyse			
							Bruttoformel	% C	% H	% N
H	C ₂ H ₅	H	H	32	—	1) 78-80°	C ₉ H ₁₅ O ₃ N	ber. 58,34 gef. 58,40	8,17 7,98	7,57 7,44
CH ₃ ²⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	57	101-102°/0,004 mm	3) 79-84°	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 61,89	8,98 8,79	6,57 6,70
CH ₃ ⁴⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	38	87-88°/0,001 mm	6) 56-58°	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 62,06	8,98 9,01	6,57 6,64
CH ₃ ⁵⁾⁷⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	74	108-110°/0,01 mm	3) 86-87°	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 62,01	8,98 8,94	6,57 6,41
CH ₃ ⁵⁾⁷⁾	H	CH ₃	H	98	—	8) 156°	C ₉ H ₁₅ O ₃ N	ber. 58,34 gef. 58,20	8,17 8,22	7,57 7,39
CH ₃ ⁵⁾	CH ₃	CH ₃	H	91	—	3) 114°	C ₁₀ H ₁₇ O ₃ N	ber. 60,26 gef. 60,05	8,60 8,43	7,03 7,16
H	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	47	—	3) 79-83°	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	ber. 63,39 gef. 63,58	9,32 9,17	6,17 6,24
H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	46	—	6) 52-54°	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 61,88	8,98 8,67	6,57 6,41
H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	43	—	6) 52-54°	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	ber. 63,39 gef. 63,36	9,32 9,18	6,17 6,15
CH ₃ ⁵⁾	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	64	—	6) 69 70°	C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N	ber. 64,68 gef. 64,90	9,61 9,62	5,81 5,91
CH ₃ ⁵⁾⁷⁾	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	35	—	6) 71°	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	ber. 63,39 gef. 63,41	9,32 9,21	6,17 6,12

1) Aus Benzol.

2) Gemisch des Racemates und der Mesoform.

3) Aus Benzol/Petroläther.

4) Mesoform.

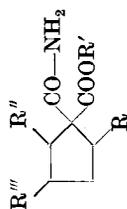
5) Racemat.

6) Aus Petroläther.

7) Im experimentellen Teil beschrieben.

8) Aus Wasser.

Tabelle 2.
(Fortsetzung.)



R	R'	R''	R'''	Ausb. %	Siedepunkt	Smp.	Bruttoformel	Elementaranalyse		
								% C	% H	% N
H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	57	98-100°/0,001 mm	1) 49-53°	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 62,14	8,98 8,71	6,57 6,48
H ²⁾	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H	16	—	1) 88-89°	C ₁₂ H ₂₁ O ₃	ber. 63,39 gef. 63,56	9,32 9,35	6,17 6,02
H ²⁾	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H	36	98-99°/0,001 mm	1) 45-48°	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	ber. 63,39 gef. 63,43	9,32 9,21	6,17 6,32
CH ₃ ³⁾	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	H	38	—	1) 96-97°	C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N	ber. 64,68 gef. 64,52	9,61 9,57	5,81 5,73
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	41	95-98°/0,003 mm	1) 70-73°	C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N	ber. 64,68 gef. 64,89	9,61 9,46	5,81 5,95
n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	H	22	99-101°/0,003 mm	1) 88-90°	C ₁₅ H ₂₇ O ₃ N	ber. 66,86 gef. 66,95	10,11 9,94	5,20 5,31
CH ₃ ²⁾ ⁴⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	71	—	5) 107°	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 62,04	8,98 9,04	6,57 6,61
CH ₃ ²⁾ ⁶⁾	C ₂ H ₅	CH ₃	H	71	—	1) 107°	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N	ber. 61,93 gef. 61,85	8,98 8,95	6,57 6,61
CH ₃ ⁷⁾ ²⁾	H	CH ₃	H	—	—	8) 156-157°	C ₉ H ₁₅ O ₃ N	ber. 58,34 gef. 58,48	8,17 8,24	7,57 7,53
CH ₃ ⁹⁾ ²⁾	H	CH ₃	H	—	—	8) 156-157°	C ₉ H ₁₅ O ₃ N	ber. 58,34 gef. 58,57	8,17 8,12	7,57 7,59
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	48	93-95°/0,001 mm	82-85°	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	ber. 63,39 gef. 63,30	9,32 9,27	6,17 5,97

1) Aus Petroläther.

2) Im experimentellen Teil beschrieben.

3) Racemat

4) (-)-Ester $[\alpha]_D^{20}$: -138° ± 2°.

5) Aus Benzol/Petroläther.

6) (+)-Ester $[\alpha]_D^{20}$: +132° ± 2°.

7) (-)-Säure $[\alpha]_D^{20}$: -125,6° ± 2°.

8) Aus Wasser.

9) (+)-Säure $[\alpha]_D^{20}$: +107,8° ± 2°.

Säurechlorid übergeführt, mit dem entsprechenden Alkohol verestert und nachträglich die Nitrilgruppe mit Schwefelsäure zum Amid verseift, oder es wurde die racemische 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure mit einem Alkylhalogenid und Pottasche in den entsprechenden Ester übergeführt. Die Methylester wurden durch Veresterung der betr. Carbonsäure mit Diazomethan dargestellt.

Bei der Untersuchung in unserer pharmakologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. *R. Domenjóz*) auf ihre hypnotischen Eigenschaften am Kaninchen zeigten die beiden stereoisomeren 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester einen überraschenden Unterschied, wie aus dem vorhergehenden Kurvenbild zu entnehmen ist. Das aus dem Racemat erhaltene Esteramid zeigte eindeutig eine bessere Wirkung und eine geringere Toxizität.

Wie von anderen physiologisch wirksamen Verbindungen, so z. B. dem „Amidon“ bekannt ist, können die optischen Antipoden solcher Derivate ganz verschiedene Eigenschaften, sei es z. B. in bezug auf ihre Wirksamkeit als Analgeticum oder in bezug auf ihre Toxizität, besitzen. Aus diesem Grunde wurden, ausgehend vom racemischen Esteramid vom Smp. 86–87° die optisch aktiven Formen dargestellt. Zu diesem Zweck wurde das Racemat zur 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure verseift, diese über ihre Brucinsalze in die optischen Antipoden getrennt und letztere mit Diazoäthan wieder in die gewünschten Esteramide übergeführt. Hinsichtlich ihrer hypnotischen Eigenschaften und in bezug auf die Toxizität beim Kaninchen zeigten aber der (+)- und der (-)-1-Carbamyl 2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester keine signifikanten Unterschiede.

In Tab. 1 sind die von uns dargestellten alkylsubstituierten 1-Cyano-cyclopentancarbonsäureester und in Tab. 2 die entsprechenden Amidester aufgeführt; sie wurden analog hergestellt wie die im experimentellen Teil beschriebenen Beispiele.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. wurden, soweit nichts anderes bemerkt, auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Racemischer 1-Cyano-2,5-dimethylcyclopentancarbonsäure-äthylester. Aus 500 cm³ abs. Alkohol und 23 g Natrium wird das Äthylat dargestellt. Davon wird ca. die Hälfte in einen Tropftrichter gegeben. Zum Rest werden 62 g Cyanessigeste^r zugefügt, dann wird am Rückfluss erhitzt. In einen zweiten Tropftrichter werden 122 g racemisches 2,5-Dibromhexan¹⁾ gegeben; die Lösungen aus den beiden Tropftrichtern werden dann innerhalb 1 Std. zugetropft. Zur Beendigung der Reaktion wird noch 2 Std. am Rückfluss erhitzt. Nachdem der grösste Teil des Alkohols abdestilliert worden ist, giesst man in Wasser, nimmt mit Äther auf und wäscht mit Wasser. Nach dem Trocknen wird im Vakuum fraktioniert. Sdp.₁₂ 125–126°. Ausbeute 158 g (81%).

¹⁾ Die Drehungen wurden von Dr. *F. Irmann* in unserem phys.-chem. Laboratorium bestimmt.

Racemische 1-Cyano-2, 5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure. 162 g racemischer 1-Cyano-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester werden mit 830 cm³ 1-n. NaOH unter Rühren 2 Std. bei 80—90° gehalten. Nach dem Erkalten wird ausgeäthert, der wässrige Teil unter Kühlung langsam mit einem kleinen Überschuss über die berechnete Menge konz. HCl versetzt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein öliges Rückstand, der beim Erkalten erstarrt. Aus Benzol/Petroläther umkrist. Smp. 74—75°. Ausbeute 131 g (95%).

Racemischer 1-Cyano-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-isobutylester. 33,4 g racemische 1-Cyano-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure werden mit 300 cm³ abs. Äther vermischt und in kleinen Portionen mit 45 g PCl₅ versetzt. Nach dem Abklingen der Reaktion wird bei einer Badtemperatur von nicht über 50° der Äther, und nachher unter denselben Bedingungen im Vakuum das Phosphoroxchlorid abdestilliert. Dann wird mit 100 cm³ abs. Benzol aufgenommen, unter Zusatz von wenig Tierkohle filtriert und unter Kühlung zu einem Gemisch von 16 g Pyridin, 18 g abs. Isobutylalkohol und 200 cm³ abs. Benzol zugetropft. Nach dem Erkalten wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Sdp.₁₃ 133—134°. Ausbeute 35 g (80%).

Racemischer 1-Carbamyl-2, 5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester. 100 g racemischer 1-Cyano-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester werden im siedenden Wasserbad erhitzt, unter Rühren mit 200 g 85-proz. Schwefelsäure innerhalb 15 Min. tropfenweise versetzt und nochmals die gleiche Zeit weiter erhitzt. Dann wird auf Eis gegossen, ausgeäthert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein dickflüssiges Öl, das beim Erkalten erstarrt. Aus Benzol umkristallisiert. Smp. 86—87°. Ausbeute 81 g (74%).

Racemische 1-Carbamyl-2, 5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure. 213 g racemischer 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester werden mit 1000 cm³ 1-n. NaOH 1½ Std. im Wasserbad auf 85—90° erhitzt. Nach dem Erkalten wird ausgeäthert und der wässrige Teil unter guter Kühlung mit einem kleinen Überschuss über die berechnete Menge konz. Salzsäure versetzt. Nach einigem Stehen fällt die Säure aus, worauf sie abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet wird. Ausbeute 182 g (98%). Aus Wasser umkrist. Smp. 156° (Kofler-Heizbank).

Racemischer 1-Carbamyl-2, 5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-n-propylester. 18,5 g racemische 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure, 15 g Pottasche, 15 g n-Propylbromid, 200 cm³ Essigester und 3 cm³ Wasser werden 30 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser, verd. Sodalösung und wieder Wasser gewaschen, getrocknet und der Essigester abdestilliert. Der Rückstand wird aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 71°. Ausbeute 8 g (35%). Aus der Sodalösung können durch Fällung mit konz. Salzsäure wieder 6 g racem. 1-Carbamyl-2,5-dimethylcyclopentancarbonsäure gewonnen werden.

(-) - und (+) - 1-Carbamyl-2, 5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure. 55,5 g racemische 1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure werden unter Erwärmen in 300 cm³ Methanol gelöst und mit einer heissen Lösung von 118 g Brucin in 450 cm³ Methanol versetzt. Nach 24stündigem Stehen wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und derselbe zweimal aus je 250 cm³ Methanol umkristallisiert. Ausbeute 51 g. Smp. 131°; $[\alpha]_D = -57,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 2$ in Äthanol)¹. Das Brucinsalz wird in 100 cm³ Wasser aufgeschwemmt und mit 13 cm³ konz. Salzsäure gespalten. Nach einigem Stehen wird abgesaugt und der Rückstand aus 100 cm³ Wasser umkristallisiert. Ausbeute 8,5 g. Smp. 156—157° (Kofler-Heizbank); $[\alpha]_D = -125,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 2$ in Äthanol).

Zur Darstellung des (+) - Antipoden wird die methanolische Mutterlauge des Brucinsalzes eingedampft und der Rückstand aus 150 cm³ Chloroform umkristallisiert. Nach dem Abfiltrieren wird die Mutterlauge wieder eingedampft (der Niederschlag wird verworfen) und der als nicht kristallisierbares Öl erhaltene Rückstand in 100 cm³ Wasser gelöst und mit 20 cm³ konz. Salzsäure gespalten. Dann wird abgesaugt und aus 70 cm³ Wasser um-

kristallisiert. Ausbeute 7 g. Smp. 156–157° (Kofler-Heizbank); $[\alpha]_D = +107,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 2 in Äthanol).

(+)-1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester. Zu 7 g (+)-1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure, in 100 cm³ abs. Äther suspendiert, wird eine Lösung von Diazoäthan (aus 25 g Nitrosoäthylurethan¹) in ca. 250 cm³ abs. Äther unter guter Kühlung zugetropft. Nach beendeter Umsetzung wird der Überschuss an Diazoäthan durch Zutropfen von etwas Eisessig in abs. Äther zersetzt und die Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus Petroläther umkristallisiert, Smp. 107°. Ausbeute 5 g (71%). $[\alpha]_D = +132^\circ \pm 2^\circ$ (c = 2 in Äthanol).

(-)-1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester. 8,5 g (-)-1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure werden mit Diazoäthan wie oben beschrieben verestert. Ausbeute 6 g (71%). Aus Petroläther/Benzol umkristallisiert. Smp. 107°; $[\alpha]_D = -138^\circ \pm 2^\circ$ (c = 2 in Äthanol).

1-Carbamyl-2-n-propyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester. 23 g 1-Cyano-2-propyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester werden mit 46 g 85-proz. Schwefelsäure auf dem siedenden Wasserbade 5 Min. erwärmt. Die Mischung wird auf Eis gegossen, ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl (21 g), das teilweise kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Petroläther wird eine Fraktion von 4 g (16%) vom Smp. 88–89° erhalten. Die Mutterlauge wird eingedampft und im Hochvakuum fraktioniert. Nach einem Vorlauf wird bei 98–99°/0,001 mm eine Fraktion von 9 g erhalten, die beim Stehen teilweise erstarrt und aus Petroläther umkristallisiert wird. Ausbeute 6 g (36%). Smp. 45–48°. In der ganzen Reihe der dargestellten Amidester ist dies der einzige Fall, in dem es gelang, durch fraktionierte Kristallisation und Destillation zwei sehr wahrscheinlich stereoisomer verschiedene Formen zu trennen.

Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: Frl. Dr. M. Schaeerer) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Es wird die Kondensation von 1,4-Dihalogenalkanen und Cyanessigestern zu alkylsubstituierten 1-Cyano-cyclopentancarbonsäureestern und die Verseifung der letzteren zu alkylierten 1-Carbamyl-cyclopentancarbonsäureestern beschrieben.

2. Pharmakologisch zeigen der racemische und der meso-1-Carbamyl-2,5-dimethyl-cyclopentancarbonsäure-äthylester in bezug auf ihre narkotischen Eigenschaften und ihre Toxizität einen deutlichen Unterschied.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitung: Dr. W. Hentrich) der J. R. Geigy AG., Basel.

¹) A. L. Wilds & A. L. Meader jr., J. org. Chem. 13, 763 (1948).