

## 68. Über eine neuartige Isomerisierung des $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-acetonoxims (Darstellung und Eigenschaften bicyclischer Pyrrolin-Derivate)

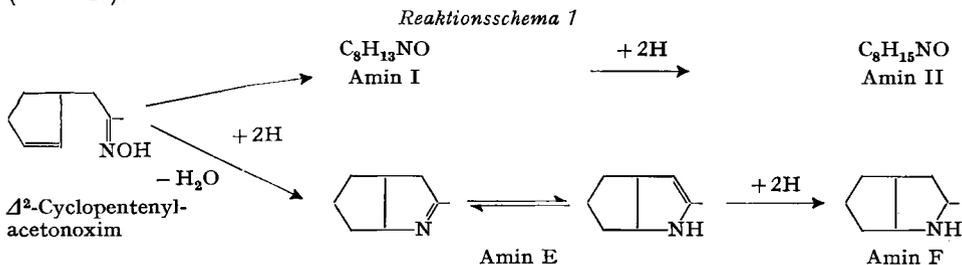
3. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **Rudolf Griot** und **Theodor Wagner-Jauregg**

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(20. I. 59)

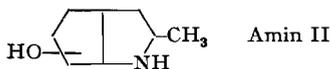
In den vorangehenden zwei Mitteilungen behandelten wir die Konstitutionsaufklärungen der bei der Einwirkung von Zinkstaub in Eisessig auf  $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-acetonoxim als Nebenprodukt gebildeten Amine E und F (siehe Reaktionsschema 1). Die vorliegende Arbeit bringt die Konstitutionsermittlung des als Hauptprodukt entstehenden Amins I ( $C_8H_{13}NO$ ) sowie seiner Dihydroverbindung  $C_8H_{15}NO$  (Amin II).



Die Konstitutionsermittlung des Amins I basiert zum Teil auf derjenigen des Amins II. Daher soll dessen Strukturaufklärung zuerst besprochen werden.

### Amin II

Gemäss der Überführung von Amin II und Amin F in das gemeinsame Derivat V (vgl. Reaktionsschema 6, linke Seite) kann Amin II als Hydroxyderivat des Amins F, als Hydroxy-3-methyl-2-azabicyclo-[3,3,0]-octan = Hydroxy-3-methyl-2-azapentalan<sup>2)</sup> mit zunächst unbekannter Stellung der OH-Gruppe angesehen werden.



<sup>1)</sup> a) 1. Mitteilung, Helv. **41**, 867 (1958); b) 2. Mitteilung, Helv. **42**, 121 (1959). Identische Verbindungen sind in der 1., 2. und 3. Mitteilung mit den gleichen Buchstaben bzw. römischen Zahlen bezeichnet.

<sup>2)</sup> Bezüglich der Bezeichnung «Pentalan» siehe G. SCHRÖTER, Liebigs Ann. Chem. **426**, 2 (1922), und K. ALDER, Liebigs Ann. Chem. **485**, 223, 231 (1931).

Eine spannungsfreie Verknüpfung der beiden Fünfringe im 2-Azapentalan ist nur in *cis*-Stellung möglich. Die Stellung von Substituenten bezeichnen wir mit *endo*- bzw. *exo*-, je nachdem sie sich auf der Innen- oder Aussenseite der durch die beiden Fünfringe gebildeten Mulde befinden. In gleicher Weise erfolgt auch die Charakterisierung der räumlichen Lage substituierender Gruppen beim isomeren 1-Azapentalan (Pyrrolizidin); vgl. dazu R. ADAMS & M. GIANTURCO, Angew. Chem. **69**, Seite 14, Fussnote 41 (1957).

Nach der ZEREWITNOFF-Bestimmung sind zwei aktive Wasserstoffatome vorhanden. Die Molekular-Refraktion des flüssigen, am Sauerstoff acetylierten und am Stickstoff methylierten Derivates desamins II zeigt keine Exaltation. Mit Acetaldehyd und Nitroprussidnatrium gibt Amin II die für sekundäre Amine charakteristische Blaufärbung<sup>3)</sup> und löst in geschmolzenem Zustand elementaren Schwefel mit rotbrauner Farbe auf, was auf das Vorliegen eines cyclischen sekundärenamins hindeutet<sup>4)</sup>. Bei der Einwirkung von  $\text{HNO}_2$  entsteht ein Nitrosamin, das mit Zinn und Salzsäure in ein Hydrazinderivat verwandelt werden kann. Amin II lässt sich mit 1 Mol. Methyljodid in eine tertiäre Base XXVI überführen, welche mit einem weiteren Mol.  $\text{CH}_3\text{J}$  das entsprechende Methojodid XXXIII liefert.

Das N-Acetylderivat desamins II (XXX) lässt sich mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig zu einem Keton (XXXI) oxydieren (Reaktionsschema 6, letzte Zeile). Es liegt daher ein sekundärer Alkohol vor, was auch aus den im IR.-Spektrum (Fig. 2), vorhandenen Banden bei  $1070\text{ cm}^{-1}$  und  $1120\text{ cm}^{-1}$  hervorgeht. Aus dem IR.-Spektrum (Festkörper) kann ferner auf die Anwesenheit starker H-Brücken geschlossen werden. Die breite Bande bei  $1550\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$  spricht dafür, dass die H-Brücken unter Beteiligung der NH-Bindungen zustande kommen.

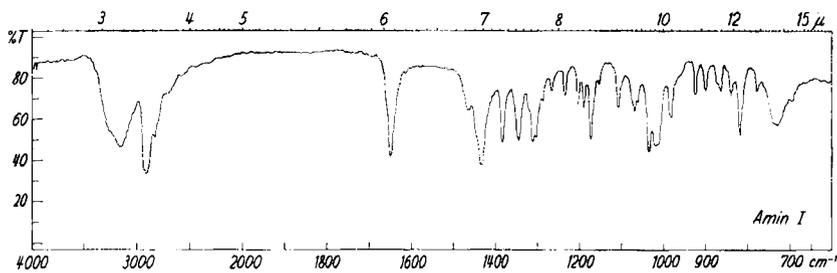


Fig. 1

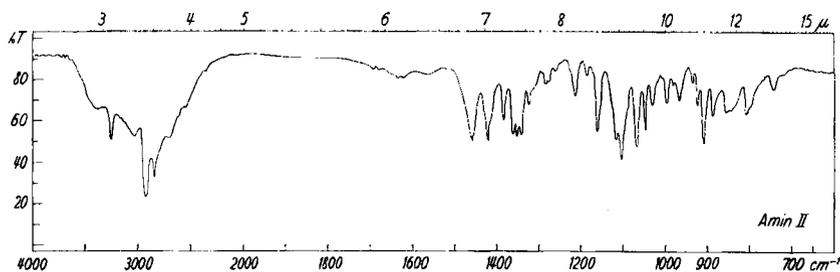


Fig. 2

Fig. 1 u. 2. Festkörper-IR.-Spektrum von Amin I und von Amin II (1,0 mg in KBr)

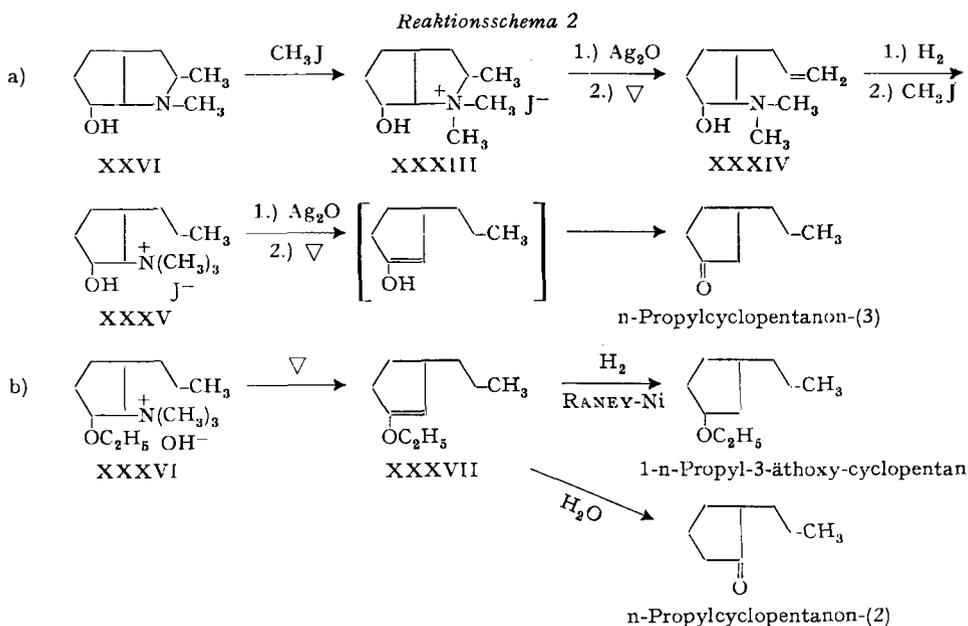
Bezüglich der relativen Stellung der OH-Gruppe zum Stickstoffatom im Amin II gibt schon das Komplexbildungsvermögen mit  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salzen einen gewissen Hinweis. Bei Zugabe eines Überschusses von Amin II zu wässrigem  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{SO}_4$  entsteht eine dunkelblauviolette Lösung, deren Farbe derjenigen des  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexes des N-

<sup>3)</sup> F. FEIGL & V. ANGER, Mikrochim. Acta 1, 138 (1937).

<sup>4)</sup> Vgl. Fussnote 6 der 1. Mitteilung<sup>1a)</sup>.

Monomethyl-äthanolamins gleichkommt. (Das entsprechende Chelat des 1,3-Amino-propanols ist dunkelgrünblau gefärbt.) Das Kalottenmodell zeigt, dass im 3-Methyl-8-*endo*-hydroxy-*cis*-2-azabicyclo-[3,3,0]-octan und in der O-N-nahen Rotationsform des N-Monomethyl-äthanolamins das Stickstoff- und das Sauerstoffatom angenähert die gleiche Entfernung voneinander besitzen und dass daher für die Chelierung auch räumlich die gleichen Voraussetzungen erfüllt sind.

Beweiskräftigen Aufschluss über die Position der OH-Gruppe im Amin II erhielten wir durch den zweistufigen HOFMANN'schen Abbau des N-Methylderivates XXVI des Amins II. Dessen einzelne Reaktionszwischenstufen sind durch nachfolgende Strukturformeln darstellbar (Zeile 1 und 2 des Reaktionsschemas 2):



Das Vorhandensein einer endständigen Methylengruppe in der Zwischenstufe XXXIV ergibt sich einerseits aus dem IR.-Spektrum und andererseits daraus, dass die Substanz schon bei 0° durch Chromsäure unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung oxydiert wird. Lässt man auf die aus XXXIV hergestellte quartäre Base Natriummetaperjodat in Gegenwart von Permanganat einwirken<sup>5)</sup>, so entsteht Formaldehyd, der ebenfalls der endständigen Methylengruppe entstammen muss. Sie entsteht offenbar aus der ursprünglich vorhandenen C-Methylgruppe durch Wasserabspaltung, gemäss der HOFMANN'schen Regel (Bildung desjenigen Olefins, das die geringste Anzahl von Substituenten an der C=C-Doppelbindung aufweist). Das N-Atom des Amins XXVI sitzt demnach am gleichen Kohlenstoffatom wie die C-Methylgruppe.

Mit ihrer anderen Bindung ist die -N(CH<sub>3</sub>)-Gruppe direkt mit dem Cyclopentanring verknüpft, denn sie liefert in der zweiten Abbaustufe ein Monoalkylcyclopentan-Derivat. Stünde das N-Atom nicht in  $\alpha$ -, sondern in  $\beta$ -Stellung zum Cyclopentan-

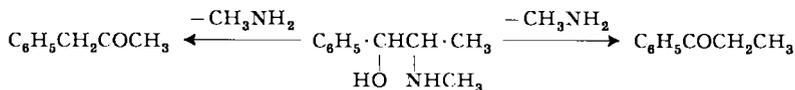
<sup>5)</sup> R. U. LEMIEUX & E. v. RUDLOFF, Chem. Abstr. **50**, 7717<sup>h</sup> (1956).

ring, dann müsste durch HOFMANN'schen Abbau ein Dialkylcyclopentan-Abkömmling entstehen. Die gefundenen Stellungen der Methylgruppe und des Stickstoffatoms sind demnach erwartungsgemäss die gleichen wie im nahe verwandten Amin F.

Das Auftreten eines Ketons in der zweiten Stufe des HOFMANN'schen Abbaus erscheint dann möglich, wenn die N-haltige Gruppe entweder am gleichen C-Atom wie die Hydroxylgruppe oder am dazu benachbarten Kohlenstoffatom steht. In diesem Fall kann sich nämlich bei der Abspaltung von Trimethylamin und Wasser zunächst eine (und zwar gemäss der Regel von HOFMANN die in obigem Schema angegebene) Enolstruktur ausbilden, die unter Isomerisierung das entsprechende Keton, und zwar im vorliegenden Fall *n*-Propylcyclopentanon-(3), liefert. Dessen Identifizierung erfolgte durch Vergleich des Semicarbazons und 2,4-Dinitrophenylhydrazons mit den entsprechenden Derivaten des synthetisch nach in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellten Ketons.

Der HOFMANN'sche Abbau des O-Äthyl-N-methyl-Derivates desamins II ergab, wie erwartet, 1-n-Propyl-3-äthoxy-cyclopentan, daneben aber auch n-Propyl-cyclopentanon-(2) (4. Zeile des Reaktionsschemas 2). Der Nachweis dieser beiden Verbindungen erfolgte durch Vergleich (IR.-Spektren bzw. Smp.) von Derivaten mit den entsprechenden authentischen Präparaten. Beim HOFMANN'schen Abbau der O-benzylierten Base liess sich nur das zuletztgenannte Keton isolieren.

Zur Bildung des n-Propyl-cyclopentanons-(2) aus den O-Alkylderivaten desamins XXVI kommt es im Verlauf der zweiten HOFMANN'schen Abbaustufe; die dabei als Zwischenprodukte auftretenden Enoläther (z. B. XXXVII) sind leicht verseifbar und erleiden bei der hydrolytischen Spaltung eine Verschiebung des Sauerstoffes in die 2-Stellung des Alkyl-substit. Cyclopentanringes. Vergleichbar ist diese Isomerisation mit der Hydraminspaltung zweiter Art<sup>6)7)</sup>, wobei gelegentlich der thermischen Zersetzung der Salze von aromatischen  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -amino-Kohlenwasserstoffen neben dem normalerweise erwarteten auch das isomere Keton auftreten kann, z. B.:



Für das *Amin II* ergibt sich aus dem vorher Gesagten die Strukturformel eines *3-Methyl-8-hydroxy-2-azabicyclo-[3,3,0]-octans*. Die Verknüpfung der beiden Fünfringe erfolgt wahrscheinlich spannungsfrei, in *cis*-Stellung. Bei *endo*-Stellung der Hydroxylgruppe (Fig. 3) erscheint die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke möglich, was im IR.-Spektrum seinen Ausdruck findet.

### Isomere desamins II

In unserer 1. Mitteilung ist ein mit dem Amin II isomeres *Amin IIa* beschrieben, das durch Hydrierung desamins I mit Wasserstoff in Gegenwart von RANEY-Nickel in geringer Menge neben dem Amin II entsteht. Das Acetylderivat desamins IIa liefert bei der Oxydation mit Chromsäure ein Keton, welches verschieden von XXXI, dem entsprechenden Derivat desamins II, ist. Es ist denkbar, dass die

<sup>6)</sup> K. BODENDORF & K. DETTKE, Chem. Ber. **89**, 114 (1956).

<sup>7)</sup> H. AUTERKOFF & H. J. ROTH, Arch. Pharmaz. **289**, 470 (1956).

beiden isomeren Ketone sich nur durch die räumliche Anordnung der Methylgruppe unterscheiden, und zwar so, dass im Amin II a sowohl die Hydroxyl- wie auch die Methylgruppe auf der Konkavseite des *cis*-2-Azapentalan-Ringsystems stehen (*endo*-CH<sub>3</sub>, *endo*-OH), im Amin II dagegen die Methylgruppe auf der Konvexseite (*exo*-CH<sub>3</sub>, *endo*-OH). Nur in letzterem Fall erfolgt keine sterische Beeinflussung der beiden Substituenten, was eine ungehinderte Chelatbildung zwischen dem Sauerstoff- und Stickstoffatom der Molekel ermöglicht (Blauviolett-Färbung desamins II mit CuSO<sub>4</sub>-Lösung; Amin II a gibt keine Farbreaktion mit CuSO<sub>4</sub>).

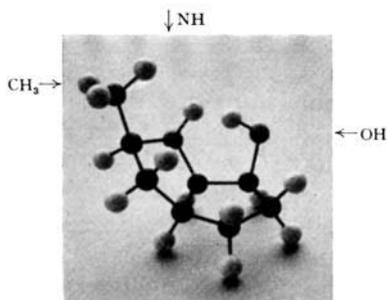


Fig. 3. Modell desamins II a

Die IR.-Spektren von II und II a (Fig. 4) weisen nur im Fingerprintgebiet größere Unterschiede auf.

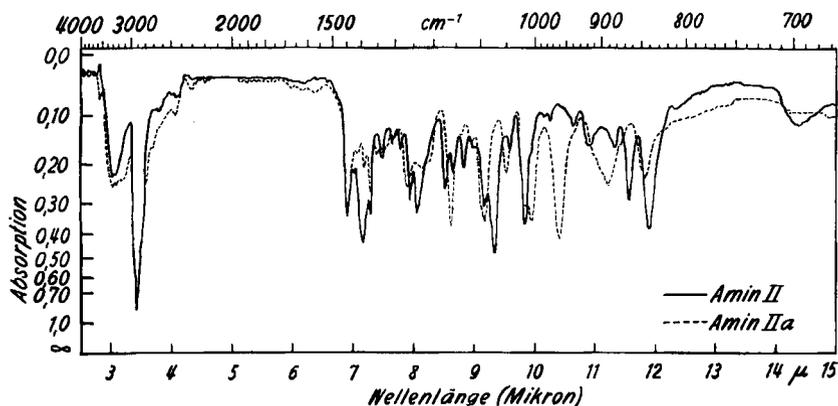
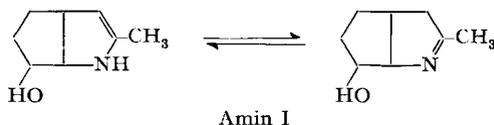


Fig. 4. IR.-Spektren der Amine II und II a (5-proz. Lösung in CHCl<sub>3</sub>; kompensiert). Schichtdicke 0,11 mm. PERKIN-ELMER-Infracord

Ein weiteres Isomeres der genannten Amine, das *Amin II b*, erhält man als Dihydroprodukt des auf S. 614 erwähnten Amins I b. Es schmilzt bei 120–123°, ähnlich wie das Amin II a (Smp. 124–126°); im Gemisch der beiden isomeren Basen ist der Smp. deutlich erniedrigt. Möglicherweise ist das Amin II b das 3-*exo*-Methyl-8-*exo*-hydroxy- oder das 3-*endo*-Methyl-8-*exo*-hydroxy-2-azabicyclo-[0,3,3]-octan (siehe dazu S. 615).

## Amin I

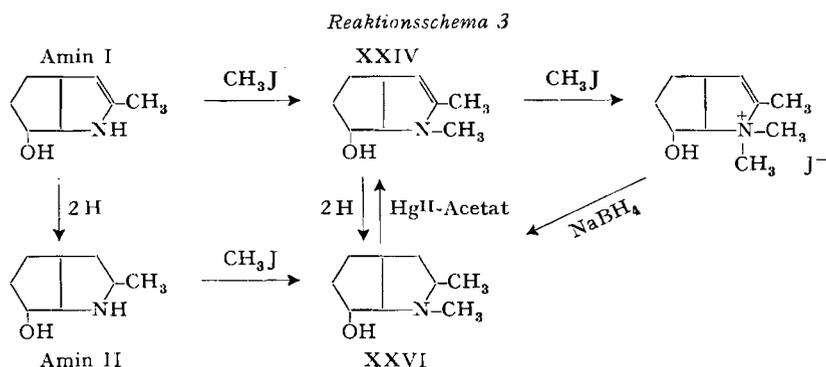
Unter der Voraussetzung, dass Amin F und Amin E in gleicher Beziehung zueinander stehen wie Amin II und Amin I, sollte für letzteres die nachstehende Strukturformel zutreffend sein; die im Folgenden angeführten Eigenschaften und Reaktionen desamins I stehen in Übereinstimmung mit dieser Annahme.



Amin I ist eine starke Base von grosser Beständigkeit, die sich über Zinkstaub oder über 5-proz. Palladiumkohle unzersetzt destillieren lässt. Mit Pikrin-, Oxal- oder Weinsäure sowie mit 2,4-Dinitrophenol bildet sie kristallisierte Salze. Durch fraktionierte Kristallisation des Tartrates lassen sich die optischen Antipoden gewinnen. Diese sind farb- und geruchlose viskose Öle vom  $[\alpha]_D^{20} = \pm 157^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ), die bei längerem Stehen unterhalb  $0^\circ$  kristallisieren und aus denen durch Vermischen das bei  $75^\circ$  schmelzende Racemat zurückgewonnen werden kann.

IR.-Spektrum (Fig. 1) und C-Methylbestimmung desamins I zeigen das Vorhandensein einer  $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{C}<-$ -Gruppe an. Die ZEREWITINOFF-Bestimmung von I ergibt nur ein aktives Wasserstoffatom, gemäss der Formel mit dem tertiären Stickstoff. Bei der VAN SLYKE-Bestimmung liefert das Amin I ein Mol  $\text{N}_2$ , was eine primäre Aminogruppe vortäuscht. Die Formulierung der Reaktion mit  $\text{HNO}_2$  erfolgt an einer späteren Stelle vorliegender Arbeit.

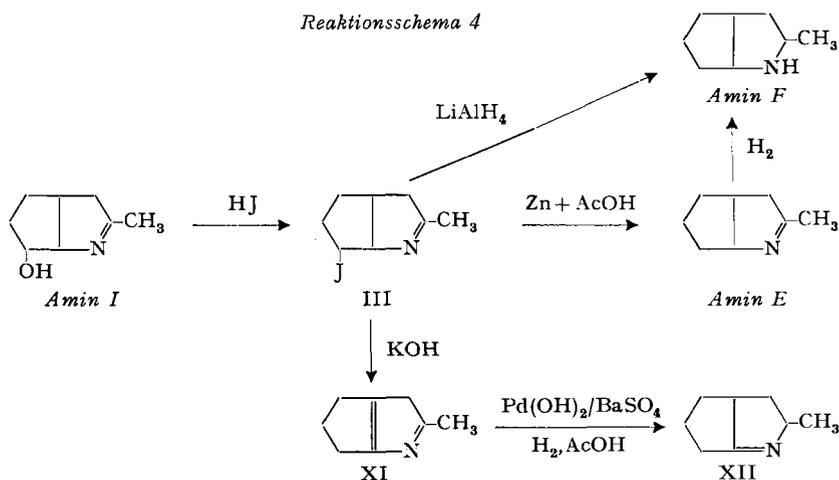
Durch *Methylierung von I* mit  $\text{CH}_3\text{J}$  in siedendem Methanol (oder mit p-Toluolsulfosäure-methylester) erhält man die entsprechenden Salze seiner N-Monomethylverbindung XXIV; die freie Base addiert  $\text{CH}_3\text{J}$  unter Bildung eines Jodmethylates. Durch Behandlung dieses quaternären Salzes mit Natriumborhydrid konnte das N-Methylderivat XXVI desamins II gewonnen werden. Es gibt bei der Dehydrierung mit Mercuriacetat wieder XXIV (Reaktionsschema 3).



Zur Ermittlung des *funktionellen Charakters des Sauerstoffatoms* im Amin I wurde dieses zunächst auf das Vorhandensein einer Ketogruppe geprüft, denn es erschien nicht ausgeschlossen, dass bei der Isomerisation des  $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-acetonoxims

ein Aminoketon entstehen könnte, analog der von NEBER<sup>8)</sup> an  $\beta$ -Aryl-acetonoximen beobachteten Umlagerung. Es liess sich jedoch mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin, p-Nitrophenylhydrazin, Semicarbazid und Hydroxylamin auch unter energischen Bedingungen keine Umsetzungen durchführen. Auch war es nicht möglich, das Amin I nach WOLFF-KISHNER zu reduzieren. Die CLEMMENSEN-Reduktion lieferte nicht den Kohlenwasserstoff, sondern die Dihydroverbindung (Amin II), wie das von einem Enamin zu erwarten ist<sup>10)</sup>. Das IR.-Spektrum (Fig. 1) sowie das UV.-Spektrum sprechen ebenfalls gegen das Vorhandensein einer Carbonylgruppe.

Die *Hydroxylfunktion des Sauerstoffatoms* ergibt sich daraus, dass das N-Methyl-Derivat desamins I mit Phenylisocyanat ein Phenylurethan bildet. Beim längeren Erhitzen von Amin I mit verd. Lauge oder mit konzentrierter Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure kann nach dem Alkalisichmachen das unveränderte Amin I wiedergewonnen werden. Dagegen greift Jodwasserstoffsäure unter energischen Bedingungen die Substanz an, unter Ersatz der OH-Gruppe durch Jod. Dieses Jodid III stellt das Bindeglied zwischen den Aminen I und E dar (siehe Reaktionsschema 4).



Die in der unteren Zeile des Schemas angeführten Reaktionsprodukte sind in unserer 1. Mitteilung<sup>1a)</sup> (S. 875) beschrieben; sie wurden bezüglich ihrer Struktur nicht näher untersucht.

Aus dem IR.-Spektrum desamins I (Festkörper und Lösung in  $\text{CHCl}_3$ ) ist das Vorliegen einer intramolekularen H-Brücke ersichtlich, woraus man schliessen kann, dass das Stickstoffatom und der Hydroxylwasserstoff räumlich einander nahestehen. Am Kalottenmodell sieht man, dass dies in der oben für das Amin I angegebenen Struktur tatsächlich der Fall ist (Fig. 5).

Das flüssige, optisch aktive Amin I zeigt eine *Molekular-Refraktion* von 38,35, während sich für die Strukturformel I 39,40 (sek. Amin), bzw. 39,27 (tert. Amin) berechnet. Der gefundene Wert ist demnach, wie bei Pyrrolin-Derivaten zu erwarten<sup>1b)</sup>, tiefer als der berechnete.

<sup>8)</sup> Vgl. P. W. NEBER und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. **449**, 109 (1926); **515**, 283 (1935); **526**, 277 (1936).

<sup>9)</sup> D. J. CRAM & M. J. HATCH, J. Amer. chem. Soc. **75**, 38 (1953).

<sup>10)</sup> N. J. LEONARD & F. P. HAUCK Jr., J. Amer. chem. Soc. **79**, 5279 (1957).

Das Amin I gibt bereits in der Kälte eine deutliche *Jodoformreaktion*, während diese bei seinem Hydrierungsprodukt (Amin II) sowie seinem Sauerstoff-freien Analogon, dem Amin E, selbst beim Erwärmen ausbleibt. Vielleicht ist die Doppelbindung desamins E unter den Bedingungen der Jodoformreaktion stabil, während sie beim Amin I unter Bildung einer  $\text{CH}_3\text{COCH}_2$ -Gruppe, die dann weiterhin Jodoform gibt, aufgespalten wird.

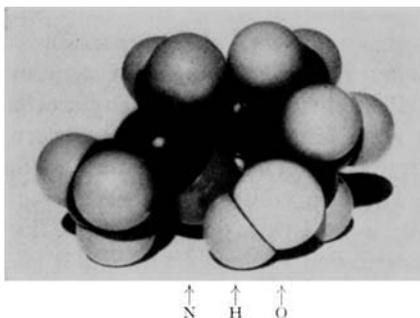
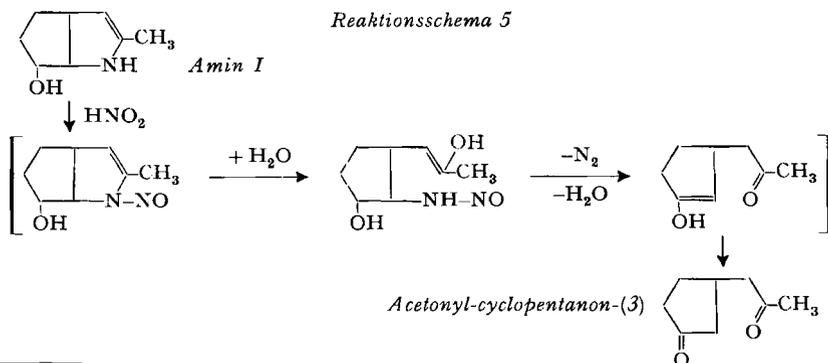


Fig. 5. Kalottenmodell desamins I

Sauerstoff: weiss; Stickstoff: dunkelgrau; Kohlenstoff: schwarz; Wasserstoff: hellgrau

Aus dem beigebrachten Beweismaterial ergibt sich für das *Amin I* die Strukturformel eines *3-Methyl-8-endo-hydroxy-cis-2-azabicyclo-[3,3,0]-octens* ( $\Delta^2$  bzw.  $\Delta^3$ ).

Die *Desaminierung* desamins I mit  $\text{HNO}_2$  liefert ein blassgelbes, im Hochvakuum destillierbares Öl, das siedende FEHLING'sche Lösung reduziert und eine positive Jodoformreaktion gibt. Es bildet bereits in der Kälte ein Di-semicarbazon sowie ein Di-p-nitrophenylhydrazon und ein Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon. Im IR.-Spektrum sind zwei Carbonylbanden, die eine bei  $1720\text{ cm}^{-1}$ , die andere bei  $1750\text{ cm}^{-1}$  vorhanden, die der Lage nach vollkommen denjenigen des Acetyl-cyclopentanons-(2)<sup>11</sup> entsprechen. Letzteres Diketon und das aus dem Amin I durch  $\text{HNO}_2$ -Einwirkung gewonnene sind aber nicht identisch, da ihre Bis-2,4-dinitrophenylhydrazone in der Farbe etwas und bezüglich des Smp. deutlich verschieden sind. Wir nehmen daher an, dass das aus dem Amin I gewonnene Diketon das Acetyl-cyclopentanon-(3) ist. Der Reaktionsverlauf ist offenbar analog demjenigen der Einwirkung von  $\text{HNO}_2$  auf das Amin E, entsprechend Reaktionsschema 5.



<sup>11</sup>) R. GRIOT, Helv. **42**, 67 (1959).



Behandelt man das Amin I bei 100° mit Essigsäureanhydrid, so erhält man mit guter Ausbeute ein *Diacetylderivat XL*, aus dem bei der Verseifung mit verd. Säure Amin I quantitativ regenerierbar ist (Reaktionsschema 6, rechte Seite). Der ungesättigte Charakter der Diacetylverbindung kommt im Verhalten gegenüber Permanganat und Tetranitromethan zum Ausdruck; bei der quantitativen Titration mit Brom wurde 1 Mol. des Halogens aufgenommen.

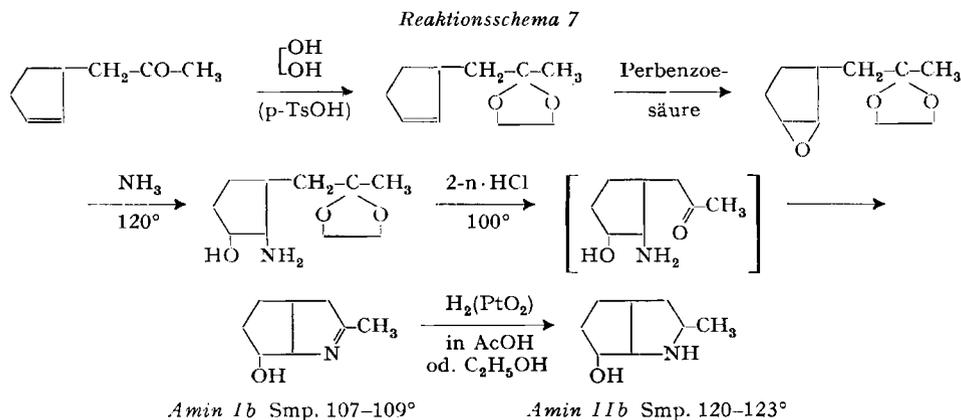
Das Diacetylderivat von I absorbiert im UV. bei 244  $m\mu$  ( $\epsilon = 9960$ ), der Anwesenheit einer N-acetylierten Enamingruppe entsprechend. Intensive IR.-Banden bei 1735 und 1250  $cm^{-1}$  zeigen Estercarbonyl an. Die ebenfalls starke Absorption bei 1677  $cm^{-1}$  ist durch RCONHR bedingt. Eine weitere Bande bei 1650  $cm^{-1}$  rührt offenbar von der Kohlenstoff-Doppelbindung ( $CH_3CON-C=CH-$ ) her. In der Verbindung XL liegt demnach zweifellos das N,O-Diacetylderivat desamins I vor.

Bei der katalytischen Hydrierung in Methanol nimmt die Diacetylverbindung ein Mol. Wasserstoff auf und geht in die O,N-Diacetylverbindung XLI desamins II über, die auch durch Umsetzung von II mit Essigsäureanhydrid erhältlich ist. Die Reduktion von XLI mit  $LiAlH_4$  führt zum N-Äthylderivat XLIII von II, zu dem man auch gelangt, wenn das N-Acetylderivat XXX von II der Hydrid-Reduktion unterworfen wird.

Hydriert man die Diacetylverbindung XL in Eisessig anstatt in Methanol, so wird neben einer Mol. Wasserstoff auch noch eine Mol. Essigsäure addiert. Das erhaltene Produkt weist wahrscheinlich ausser der O- und N- auch eine C-Acetylgruppe auf, denn es bildet ein Semicarbazon und zeigt im UV. eine typische Ketonbande bei 276  $m\mu$  ( $\epsilon = 15$ ). Wir nehmen für diese Substanz die Strukturformel XLII an.

Im Reaktionsschema 6 führen wir nicht nur die acetylierten, sondern auch die tosylierten Verbindungen auf. Bei der Tosylierung desamins I kommt es teilweise zu Ringsprengung unter Anlagerung von Wasser, ebenso wie dies bei Amin E beobachtet wurde<sup>1b</sup>). Auch die Umsetzung desamins I mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol verläuft im gleichen Sinne unter Wasseranlagerung; das erhaltene Reaktionsprodukt gibt die Jodoformreaktion und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

Ein mit dem Amin I isomeres *Amin Ib* erhielten wir aus  $\Delta^2$ -Cyclopentylaceton durch die im Reaktionsschema 7 angedeuteten Umsetzungen.

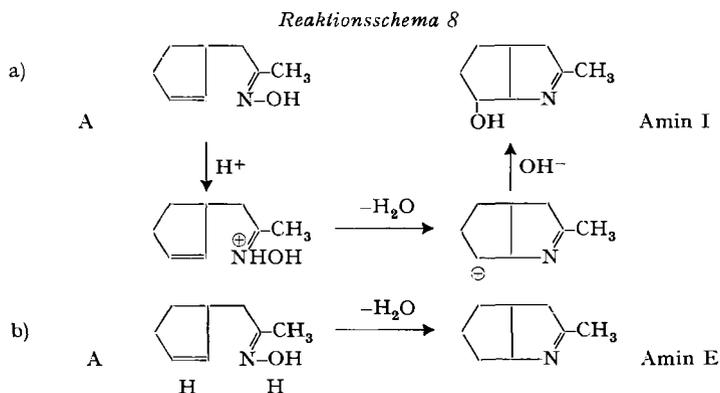


Im Gegensatz zum Amin I gibt Amin Ib mit  $\text{CuSO}_4$  keine tief blauviolett gefärbte Komplexverbindung. Die Hydroxylgruppe befindet sich daher wahrscheinlich in grösserer Entfernung zum Stickstoffatom, vermutlich in *exo*-Stellung. Ob das Amin Ib tatsächlich ein Raumisomeres desamins I ist, steht aber nicht fest. Die im Schema 7 angenommene Stellung der HO- und der  $\text{NH}_2$ -Gruppe im Zwischenprodukt der Synthese ist nämlich nicht bewiesen, und die beiden Gruppen könnten auch in ihrer Stellung vertauscht sein. In diesem Falle sollte als Endprodukt der Synthese ein 3-Methyl-8-hydroxy-2-azabicyclo-[3,2,1]-octen(2) resultieren.

*Amin Ib*, das Dihydroderivat desamins Ib, wurde bereits auf S. 609 erwähnt.

### Mechanismus der Bildung desamins I und E

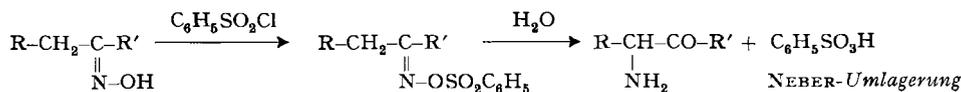
Amin I dürfte seine Entstehung aus dem  $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-acetonoxim (A) einer Säure-Basen-Katalyse nach dem «push-pull»-Prinzip im Sinne von SWAIN & BROWN, JR.<sup>12)</sup> verdanken, wobei wahrscheinlich die im Reaktionsschema 8a angegebenen Zwischenstadien durchlaufen werden.



Das Gemisch von Eisessig und Zinkacetat (aus dem Zinkstaub durch Kochen mit Eisessig gebildet), in dem die Umsetzung vorgenommen wird, sollte ein für diesen Typus von Reaktion günstiges Reaktionsmilieu darstellen. Allerdings konnten wir in Zinkacetat-haltigem Eisessig (ohne Zinkstaub) die Umwandlung des Oxims in Amin I nicht durchführen. Vielleicht ist noch ein weiterer Faktor, z. B. die Anwesenheit einer adsorbierenden Oberfläche (Zn-Staub) zum Gelingen der Reaktion nötig. Unter dem Einfluss von Salzsäuregas ergab das in Eisessig gelöste Oxim bei  $100^\circ$  nur mit sehr geringer Ausbeute Amin I. Starke Säure allein ist demnach ein unzulänglicher Katalysator der gewünschten Umsetzung.

In Analogie zu 8a) wäre die Bildung desamins E aus dem Oxim in Gegenwart von Wasserstoff gemäss 8b) zu formulieren.

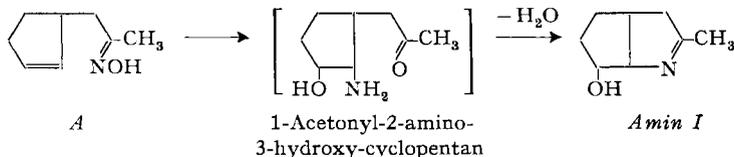
Betrachtet man das Amin I als die intramolekulare SCHIFF'sche Base des 1-Acetonyl-2-amino-3-hydroxy-cyclopentans, dann kann man seine Entstehung prinzipiell als speziellen Fall einer NEBER'schen Reaktion ansehen. Während bei dieser die ursprüngliche Oximgruppe zur Carbonylgruppe wird und die Aminogruppe



<sup>12)</sup> G. SWAIN & J. F. BROWN, JR., J. Amer. chem. Soc. **74**, 2534 (1952).

in  $\alpha$ -Stellung dazu auftritt, verankert sich in unserem Fall, des nachbarlichen Cyclopentenylrestes wegen, der Stickstoff in  $\gamma$ -Stellung zur ursprünglichen  $\text{C}=\text{NOH}$ -Gruppe.

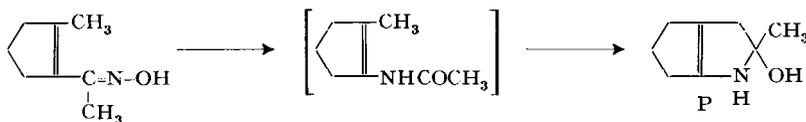
Die  $\text{C}=\text{N}$ -Bindung wird nicht hydrolytisch gespalten, dafür erfolgt Wasseranlagerung an die Cyclopentenyl-Doppelbindung:



Dass es sich dabei um eine mehr formelle Betrachtungsweise handelt, geht daraus hervor, dass ein Isomerisierungsversuch von A unter den Bedingungen der NEBER-Umlagerung (Behandlung des Benzolsulfonsäureesters von A mit Kaliumäthylat und darauffolgende Hydrolyse) das Ausgangsmaterial zurücklieferte. Durch Einwirken von Benzolsulfochlorid auf A in Gegenwart von Hydrogencarbonat entsteht die stereoisomere Form des Oxims (vgl. <sup>10</sup>), S. 874).

Wir versuchten  $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-acetonoxim in derselben Weise mit Zink und Eisessig umzulagern, wie uns das beim  $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-acetonoxim möglich gewesen war; es ergab sich jedoch dabei keine dem Amin I entsprechende Base.

In der Literatur ist ein Fall von Isomerisation erwähnt, der mit dem von uns beschriebenen eine gewisse Ähnlichkeit besitzt. Es ist dies die Umlagerung des Oxims des 1-Methyl-2-acetyl-cyclopentens-(1) in die Base der angeblichen Konstitution P unter dem Einfluss von Salzsäure bei 100° in einem Eisessig-Essigsäureanhydrid-Gemisch<sup>13</sup>):



Dabei handelt es sich um Substanzen, die isomer mit den von uns untersuchten sind.

**Pharmakologische Untersuchungen:** Eine orientierende pharmakologische Prüfung des Amins I durch Dr. W. TATERKA deutete auf sympathicomimetische Eigenschaften hin. Der von Dr. W. SURBER durchgeführte quantitative Vergleich mit Adrenalin, Corbasil und Naphazolin ergab, dass die Verbindung nur als sehr schwaches Sympathicomimeticum, ohne praktische Bedeutung, bezeichnet werden kann; es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Prüfung der Blutdruckwirkung am Meerschweinchen. 2. Versuche am isolierten Froschherzen nach STAUB. 3. Wirkung auf die Konjunktivalgefäße des Kaninchenauges bei künstlich herbeigeführter Hyperämie. 4. Durchströmungsversuche am isolierten Kaninchenohr nach KRAWKOW & PISSEMSKI. 5. Elektroendosmoseversuch<sup>14</sup>): dabei wirkte das Hydrochlorid der Substanz in einer Verdünnung 1:1000 nicht vasokonstringierend.

Die Salze, darunter besonders das Hydrojodid der N-Methyl-Verbindung XXVI des Amins II zeigt bei geringer Giftigkeit einen sehr starken, spezifischen Antagonismus gegenüber der Nicotin-

<sup>13</sup>) W. H. PERKIN, JR., J. chem. Soc. **57**, 238 (1890).

<sup>14</sup>) Anordnung entsprechend Versuch 29 g in A. v. MURALT, Prakt. Physiologie; 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin und Heidelberg 1948.

<sup>15</sup>) W. SURBER, Helv. physiol. pharmacol. Acta **16**, 277 (1958).

wirkung (Krämpfe und Tod) an Mäusen, worüber ausführlicher an anderer Stelle berichtet wird<sup>15)</sup>. Da sowohl XXVI wie auch Nicotin N-Methylpyrrolidin-Derivate sind, könnte es sich bei dem beobachteten Antagonismus um eine kompetitive Blockierung der Wirkungszentren des Nicotins handeln. Der Abbau und die Ausscheidung des Nicotins scheint durch die neue Antinicotinsubstanz (XXVI) nicht beeinflusst zu werden. Wir verdanken die zu dieser Annahme führende orientierende Untersuchung der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. E. WERLE, München.

### Experimenteller Teil<sup>16)</sup>

#### Amin I

*Darstellung, Eigenschaften* sowie einige *Derivate* wurden bereits in der 1. Mitteilung<sup>1a)</sup> beschrieben. Der Verlauf der Reaktion hängt etwas von der Qualität des Zinkstaubes ab. Während in fast allen Versuchsansätzen ein grosser Teil des Metalls beim Erhitzen in Eisessig mit  $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-aceton<sup>1</sup> ungelöst zurückblieb, löste sich eine der verwendeten Zinkstaub-Sorten vollständig auf. Nur in letzterem Fall entstanden auch die Amine II und F neben I und E.

Amin I löst in geschmolzenem Zustand elementaren Schwefel (Blume) mit dunkel rotbrauner Farbe auf, wobei Schwefelwasserstoff entwickelt wird.

*Molekulargewichtsbestimmung* des Amins I in Benzol, kryoskopisch: Ber.: Mol.-Gew. 139; Gef.: 173 (1,5-proz. Lösung), 188 (3-proz. Lösung). Es scheint Assoziation vorzuliegen, die in konzentrierter Lösung zunimmt.

*Spaltung von Amin I in die optischen Antipoden*: 4,17 g Amin I und 4,5 g D-(+)-Weinsäure wurden in 20 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit 30 ml abs. Alkohol versetzt, mit etwas Tierkohle entfärbt und kristallisieren gelassen. Aus  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  umkristallisiert, lieferte das Rohkristallisat 2,5 g Tartrat der linksdrehenden Form des Amins. Smp. 146°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$  (289,3) Ber. C 49,8 H 6,63 N 4,85%, Gef. C 49,9 H 6,75 N 4,95%

Die Base selbst ist ein viskoses, farbloses Öl, das beim längeren Stehen im Eisschrank erstarrt. Kp. 50°/0,01 Torr.  $n_{\text{D}}^{20} = 1,5003$ ;  $d_4^{20} = 1,0663$ . Äquival.-Gew. = 140.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -157^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,3$ ).

Aus dem öligen Tartrat in der Mutterlauge erhielten wir die rechtsdrehende Form der Base mit den entsprechenden Konstanten. Wurden die beiden Antipoden in geschmolzener Form vereinigt, so kristallisierte sofort das Racemat mit dem Smp. 75°.

*Pikrat von I*: Dieses fiel aus ätherischer Lösung beim Zusammengeben der Komponenten aus und wurde aus Eisessigester umkristallisiert; Smp. 126°. IR.-Spektrum: Mittelstarke Bande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{>C=N}^+\text{<}$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_4$  (368,3) Ber. C 45,7 H 4,34 N 15,1%, Gef. C 46,0 H 4,40 N 15,3%

*Oxalat von I*: Das in ätherischer Lösung gefällte Salz kristallisierte man aus Alkohol/Äther um. Smp. 127°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$  (229,2) Ber. C 52,4 H 6,61 N 6,1%, Gef. C 52,3 H 6,65 N 6,3%

*p-Toluolsulfonsaures Salz von I*: Dieses kristallisierte beim Zusammengeben äquivalenter Mengen Base und Säure und Einengen der alkoholischen Lösung aus. Smp. 132–133°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$  (311,3) Ber. C 57,8 H 6,65% Gef. C 57,5 H 6,76%

*Salz von I mit 2,4-Dinitrophenol*: Aus äquivalenten Mengen Amin und 2,4-Dinitrophenol in Benzol kristallisierte das Salz nach vierwöchigem Stehen in derben Prismen. Aus Alkohol/Benzin umkristallisiert, Smp. 99°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_3$  (323,3) Ber. C 52,0 H 5,35% Gef. C 51,8 H 5,45%

*N-Methylderivat XXIV von I*: A) *Hydrojodid*. Durch gelindes Erwärmen von I in methanolischer Lösung mit einem Überschuss an Methyljodid erhielten wir ein Produkt, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Eisessigester bei 133° schmolz.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ON,HJ}$  Ber. C 38,5 H 5,74 N 5,0 J 45,2%  
(281,2) Gef. „ 38,6 „ 5,76 „ 5,5 „ 45,2%

<sup>16)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert.

B) *Pikrat*: Aus obigem Hydrojodid wurde die Base in Freiheit gesetzt und im Kugelrohr bei 60–70°/12 Torr destilliert. Aus dem Öl stellten wir das *Pikrat* her, das, aus Essigester umkristallisiert, bei 104° schmilzt.

$C_{15}H_{18}O_8N_4$  (382,3) Ber. C 47,2 H 4,75 N 14,7% Gef. C 47,5 H 5,03 N 14,8%

C) *Freie Base*: Darstellung aus dem N-Methylderivat XXVI von II durch Dehydrierung mit  $Hg^{II}$ -Acetat nach der Methode von LEONARD<sup>10)</sup>. Ausbeute 63%. Sdp. 54°/1,5 Torr;  $n_D^{20} = 1,5127$ . – UV.-Spektrum: max. = 237 m $\mu$ , log  $\epsilon = 3,06$  (in abs. Äther). – IR.-Spektrum: Mittelstarke Bande bei 1640  $cm^{-1}$  ( $>C=C<$ ).  $pK_a' = 11,7$  (21°). Die Base ist sehr instabil und färbt sich schon beim kurzen Stehen intensiv gelb.

$C_9H_{15}ON$  (153,2) Ber. C 70,5 H 9,87% Gef. C 70,13 H 10,07%

Das *Pikrat* aus dieser Base schmilzt bei 104° und ist identisch mit demjenigen unter B) angegebenen. Im Infrarotspektrum tritt bei 1680  $cm^{-1}$  eine mittelstarke Bande auf ( $>C=N^+<$ ).

D) *p-Toluolsulfonsaures Salz*. Amin I lösten wir in einem Überschuss von p-Toluolsulfonsäuremethylester und liessen 48 Std. bei Raumtemperatur stehen. Die Verbindung wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 60–61°.

$C_9H_{15}ON, C_7H_7SO_3H, H_2O$  Ber. C 56,0 H 7,35 N 4,1  $H_2O$  5,25%  
(343,4) Gef. „ 56,0 „ 7,40 „ 4,0 „ 6,0% (nach K. FISCHER)

IR.-Spektrum: Schwache Banden bei 3600 und 1620  $cm^{-1}$  lassen das Vorhandensein von Hydratwasser erkennen. Mittelstarke  $>C=N^+<$ -Bande bei 1680  $cm^{-1}$ .

Das aus diesem Salz hergestellte *Pikrat* schmolz bei 104° und war mit jenem unter B) angegebenen, wie der Misch-Smp. zeigte, identisch.

*Phenylurethan des N-Methylderivates von I*: 1,5 g der frisch destillierten Base C) löste man in 30 ml abs. Äther, kühlte auf 0° und versetzte mit der äquimolaren Menge Phenylisocyanat in 10 ml abs. Äther. Es bildete sich sofort ein öliges Niederschlag, der beim Stehen über Nacht bei Raumtemperatur breiig wurde. Man dekantierte das überstehende Lösungsmittel, kristallisierte aus Alkohol/Benzin und schliesslich aus Essigester um. Smp. 139–141°.

$C_{16}H_{20}O_2N_2$  (272,3) Ber. N 10,3% Gef. N 10,4%

*Jodmethylat des N-Methylderivates von I*: Man schüttelte 7 g Amin I in 50 ml 2-n. Natronlauge mit einem Überschuss an Methyljodid. Nach 4 Std. extrahierten wir das Reaktionsgemisch mit Chloroform, engten den Auszug im Vakuum ein und kristallisierten den Rückstand aus abs. Alkohol/Äther. 3,3 g, Smp. 212–214°.

$C_{10}H_{18}ONJ$  Ber. C 40,7 H 6,15 N 4,72 J- 43,0%  
(297,2) Gef. „ 41,2 „ 6,46 „ 4,82 „ 42,7%

Zur gleichen Verbindung gelangte man durch die analog ausgeführte Methylierung der freien Base C).

Die aus dem Jodmethylat in methanolischer Lösung mit frisch gefälltem Silberoxyd in Freiheit gesetzte Base liefert bei der Destillation mit Wasserdampf oder im Hochvakuum ein basisches Öl vom Sdp. 50°/0,01 Torr.

$C_{11}H_{21}O_2N$  (199,3) Ber. C 66,3 H 10,62 N 7,0% Gef. C 66,5 H 10,45 N 7,3%

Dieses Amin entsteht vielleicht durch Anlagerung von  $CH_3OH$  an die quaternäre Base, worauf bei der Destillation ein HOFMANN'scher Abbau unter Wasseraustritt erfolgt. Es könnte aber auch infolge der Abbaureaktion nach HOFMANN unter Wasseraustritt der Pyrrolinring aufgesprengt werden, wobei eine doppelt ungesättigte Molekel entsteht, die unmittelbar eine Mol. Methanol addiert.

Die erhaltene Base liess sich durch mehrstündiges Erhitzen mit Methyljodid im Einschlussrohr auf 80° quaternisieren. Das mehrmals aus Alkohol umkristallisierte Salz schmolz bei 138–140°.

$C_{12}H_{24}O_2NJ$  Ber. C 42,2 H 7,09 N 4,1 I (C)- $CH_3$  4,41%  
(341,2) Gef. „ 41,7 „ 6,80 „ 4,0 „ 4,24%

*3,5-Dinitrobenzoylderivat von I*: Durch Einwirkung von 1 Mol. 3,5-Dinitrobenzoylchlorid auf Amin I in Pyridin erhielten wir Kristalle vom Smp. 213–215°.

$C_{15}H_{15}O_6N_3$  (373,3) Ber. C 48,4 H 4,05% Gef. C 49,0 H 3,70%

*2,4-Dinitrophenylderivat von I:* Das Amin I wurde in Natriumhydrogencarbonatlösung bei 40° mit einem Überschuss an 2,4-Dinitrofluorbenzol geschüttelt. Das entstandene Reaktionsprodukt haben wir mit Essigester extrahiert und durch eine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule filtriert. Man engte das Filtrat ein und kristallisierte das Produkt aus Benzol. Smp. 165–166°. Positive Jodoformreaktion, intensive Bande im IR. bei 1705 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>CO-).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> (323,3) Ber. C 52,0 H 5,35 N 13,0% Gef. C 52,1 H 5,38 N 12,9%

Das daraus hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon zeigte den Smp. 200–203°.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>N<sub>7</sub> (503,4) Ber. C 47,7 H 4,2% Gef. C 47,1 H 4,1%

*Mono-p-toluolsulfonylderivat L von I:* Zu einer Lösung von 7,0 g (1/20 Mol) Amin I in 40 ml Chloroform und 4,5 g Pyridin wurde bei 0° eine Lösung von 9,6 g (1/20 Mol) p-Toluolsulfochlorid in 10 ml Chloroform zuge tropft. Man hielt das Reaktionsgemisch 2 Std. bei 0° und liess dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man schüttelte die rötlich gefärbte Lösung nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, verd. Salzsäure und Wasser, engte die neutrale Chloroformlösung ein und kristallisierte das Produkt (L) aus Aceton/Petroläther um; kleine, in 2-n. NaOH in der Kälte lösliche Blättchen vom Smp. 107–109°. Ausbeute 4,6 g.

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>NS Ber. C 57,8 H 6,65 N 4,5 S 10,3%  
(311,3) Gef. „ 57,7 „ 6,80 „ 4,6 „ 10,1%

IR.-Spektrum: Intensive Bande bei 1710 cm<sup>-1</sup> (R-CO-R'). Die Verbindung gibt bereits in der Kälte eine stark positive Jodoformprobe, was auf eine CH<sub>3</sub>CO-Gruppe hindeutet.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Tosylates schmilzt bei 203–204°. UV.-Spektrum: λ<sub>max</sub> = 362 mμ, log ε = 4,34 (in Chloroform).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S (491,4) Ber. C 51,4 H 5,13% Gef. C 51,2 H 5,00%

*Di-p-toluolsulfonylderivat LI von I:* 7,0 g Amin I, 4,75 g Pyridin und 10,5 g Tosylchlorid vereinigte man in 40 ml abs. Benzol bei 0°, liess 3 Std. stehen, wobei Pyridin-hydrochlorid ausfiel, und isolierte das Reaktionsprodukt wie oben angegeben. Dabei resultierten 2,0 g der Verbindung LI, die aus Aceton umkristallisiert, bei 186° schmolz. Das erhaltene Di-tosylat ist weder in kalter noch in heisser NaOH löslich.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>NS<sub>2</sub> Ber. C 59,1 H 5,64 N 3,14 S 14,3%  
(415,4) Gef. „ 59,2 „ 5,75 „ 3,14 „ 14,5%

*Reduktion des Tosylates L mit LiAlH<sub>4</sub>:* 8,2 g L wurden in 50 ml Tetrahydro-furan gelöst und zu einer Lösung von 2,0 g LiAlH<sub>4</sub> in 50 ml Tetrahydro-furan zuge tropft. Man erhitzte 5 Std. zum Sieden, kühlte in Eiswasser und zerstörte den gebildeten Komplex mit einigem ml Wasser. Es wurde filtriert und der gallertige Niederschlag mit 100 ml Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Lösungen dampfte man zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Benzol/Petroläther. Das Produkt, LIII, 7,5 g, schmolz bei 114–115° und löste sich in 2-n. NaOH.

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>NS (313,3) Ber. C 57,5 H 7,35 N 4,5% Gef. C 57,5 H 7,35 N 4,4%

Ein zweiter, gleicher Ansatz wurde während 15 Std. unter Rückfluss gekocht und ergab 3,0 g einer Verbindung LII, die bei 96–98° schmolz und mit LIII nicht identisch war.

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NS (295,3) Ber. C 61,0 H 7,28 N 4,7% Gef. C 60,6 H 7,20 N 4,7%

Dieses Derivat war in 2-n. NaOH unlöslich, was auf das Vorliegen der Tosylverbindung eines sekundärenamins schliessen liess. Die saure Verseifung mit konz. Salzsäure bestätigte dies, denn sie führte zur Base II, identifiziert als Pikrat.

*Diacetylverbindung XL von I:* 2,8 g Amin I wurden mit 10 g Essigsäureanhydrid 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Entfernung des überschüssigen Anhydrids im Wasserstrahlvakuum destillierte man den Rückstand im Kugelrohr. Bei ca. 100°/0,001 Torr gingen 3,0 g eines viskosen Öles über (n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5081), das nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Aus Essigester/Petroläther umkristallisiert, Smp. 63–65°. UV.-Spektrum: λ<sub>max</sub> = 244 mμ, log ε = 3,99 (Alkohol). IR.-Spektrum in KBr: Sehr starke Banden bei 1735 cm<sup>-1</sup> (RCONHR') und 1650 cm<sup>-1</sup> (>C=C<).

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N (223,3) Ber. C 64,6 H 7,68 N 6,28% Gef. C 64,1 H 7,68 N 6,42%

Das Diacetylderivat entfärbte Permanganat und bräunte Tetranitromethan. Bei der Titration der Chloroformlösung mit wässrigem Bromid-Bromat und Hg<sup>II</sup>-Acetat als Katalysator

nahm die Verbindung 1 Mol. Brom auf. Die Verbindung liess sich durch 12stündiges Erhitzen auf 90° in 2-n. HCl quantitativ zum Amin I verseifen.

*Dihydroverbindung XLI von XL:* a) 2,0 g XL wurden in methanolischer Lösung unter Verwendung von 300 mg PtO<sub>2</sub> katalytisch hydriert. Die Substanz nahm dabei 1,1 Mol. Wasserstoff auf und schmolz, nach der Kristallisation aus Methanol, bei 82°.



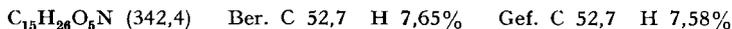
Gegen Brom, Tetranitromethan und Permanganat verhält sich die Verbindung gesättigt. Sie lässt sich mit 2-n. HCl in der Hitze quantitativ zum Amin II verseifen.

Zur identischen Verbindung gelangte man durch Diacetylierung von Amin II (siehe S. 621).

b) Wird die Hydrierung von XL in Eisessig ausgeführt, so entsteht unter Aufnahme von einer Mol. Wasserstoff und einer Mol. Essigsäure die Verbindung XLII mit dem Smp. 105°.



Es handelt sich um ein Keton, das im UV. bei 276 m $\mu$ ,  $\epsilon = 15$ , absorbiert und ein *Semicarbazon* mit dem Smp. 175° liefert.



*Reaktion von Amin I mit salpetriger Säure:* 7 g I löste man in 60 ml 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und kühlte auf -5°. Unter intensivem Rühren fügte man tropfenweise eine gesättigte Lösung von 10 g Natriumnitrit zu, entfernte nach einer halben Std. das Kühlbad und erwärmte 30 Min. auf 30°. Man liess auf Raumtemperatur erkalten, stellte mit Sodalösung auf pH 6 ein und extrahierte die wässrige Lösung kontinuierlich mit Äther. Den Ätherauszug destillierte man im Kugelrohr, wobei 4,0 g des Desaminierungsproduktes erhalten wurden. Nach zweimaliger Fraktionierung erhielt man ein farbloses Öl vom Sdp. 65°/0,01 Torr,  $n_D^{20} = 1,4636$ ,  $d_4^{20} = 1,044$ . Molekularrefraktion für ein monocyclisches Diketon C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> ber. 37,0; gef. 37,0.



IR.-Spektrum: Intensive Banden bei 1720 cm<sup>-1</sup> (RCOR') und 1750 cm<sup>-1</sup> (Fünfringketon). Diese Carbonylbanden decken sich mit denjenigen von synthetischem Acetyl-cyclopentanon-(2)<sup>11)</sup>, das übrige Spektrum ist aber deutlich verschieden davon.

UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 241 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 2,50$ ),  $\lambda_{\max} = 287 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 2,62$ ). Im UV.-Spektrum des Acetyl-cyclopentanons-(2) tritt nur ein Absorptionsmaximum bei 260 m $\mu$  ( $\epsilon = 137$ ) auf.

Dieses Diketon gibt eine deutliche Jodoformreaktion (CH<sub>3</sub>-CO-), rötet SCHIFF'sches Reagens schwach, reduziert FEHLING'sche Lösung und gibt einen Silberspiegel. Beim Aufbewahren an der Luft färbt es sich bald braun.

*Di-semicarbazon des erhaltenen Diketons:* Auf Zusatz eines geringen Überschusses acetatgepuffertter Semicarbazidlösung zu einer Lösung der Verbindung in 50-proz. Alkohol kristallisierte das Di-semicarbazon nach kurzer Zeit in der Kälte aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser lag der Smp. bei 208°.



*Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon des erhaltenen Diketons:* Auf Zusatz einer phosphorsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung zu dem in Alkohol gelösten Diketon fiel das Dihydrzon bereits in der Kälte aus; es wurde zweimal aus Pyridin umkristallisiert. Smp. 197-198°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 361,5 \text{ m}\mu$ , log  $\epsilon = 4,64$ .



Das Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon des isomeren Acetyl-cyclopentanons-(2) schmilzt unter Zersetzung bei 226°; Misch-Smp. 199-200°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 364,5 \text{ m}\mu$ , log  $\epsilon = 4,66$ .

Die beiden isomeren Ketone unterscheiden sich daher nicht nur bezüglich ihrer spektralen Eigenschaften, sondern auch in den Smp. ihrer 2,4-Dinitrophenylhydrazone und sind daher nicht identisch. Da im HNO<sub>3</sub>-Abbauprodukt des Amins I eine CH<sub>3</sub>CO-Gruppe und ein Fünfringketon nachgewiesen wurde, kann es sich wohl nur um das *Acetyl-cyclopentanon-(3)* handeln.

*Reduktion des Diketons mit LiAlH<sub>4</sub>:* Die Reaktion mit LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydro-furan führte zum Diol, einem farblosen, viscosen Öl vom Sdp. 65-70°/0,001 Torr.



*Chromsäureabbau des Amins I*: 0,5 g Base wurden mit 5 ml BECKMANN'scher Mischung ( $K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4$ ) übergossen und auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Abklingen der Reaktion fügte man weitere 5 ml der Oxydationslösung bei und erwärmte wieder auf dem Dampfbad. Nach 10 Min. wurde der Zusatz wiederholt und das Reaktionsgemisch eine weitere Std. auf  $100^\circ$  erhitzt. Der verbleibende Überschuss an Chromsäure wurde mit  $SO_2$  zerstört und die Lösung 17 Std. mit Äther extrahiert. Nach Verdunsten des Äthers hinterblieben 220 mg Rückstand. Papierchromatographisch konnte man darin Essigsäure, ferner Oxal-, Malon- und Bernsteinsäure nachweisen. Die saure wässrige Phase wurde mit einem geringen Überschuss  $Ba(OH)_2$  alkalisch gemacht, der Niederschlag abgenutscht und das Filtrat mit  $CO_2$  neutralisiert. Nach Entfernung des ausgeschiedenen  $BaCO_3$  engte man zur Trockne ein. Der Rückstand (120 mg) erwies sich papierchromatographisch als einheitlich und auf Grund des Rf-Wertes und der Ninhydrinreaktion mit *Prolin* identisch.

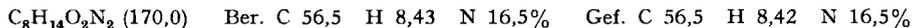
In einem ähnlich angesetzten Versuch wurde 48 Std. im geschlossenen Gefäß auf  $100^\circ$  erhitzt. Auf die Isolierung der entstandenen Carbonsäuren wurde verzichtet. Es liess sich chromatographisch die Anwesenheit von vier Aminosäuren feststellen, von denen wir aber nur eine, als *Asparaginsäure*, identifizieren konnten.

### Amin II

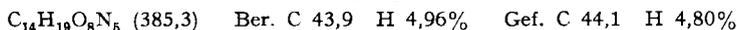
Bezüglich der Darstellung siehe <sup>1a</sup>), S. 876. Smp.  $75^\circ$ . Jodoformreaktion negativ. In Wasser scheint das Amin II etwas weniger löslich zu sein als Amin I. Die Verbindung ist leicht in zentimeterlangen, sehr schön ausgebildeten, säulenförmigen Kristallen erhältlich. Diese lösen sich beim Verreiben mit einigen Tropfen 7-proz. wässrigem  $CuSO_4$  mit dunkelblauvioletter Farbe; überschüssige Kupfersulfatlösung erzeugt einen hellgrünen Niederschlag (basisches Salz?), der beim Kochen seine Farbe nicht verändert.

Das mit dem Amin II isomere Amin IIa (vgl. <sup>1a</sup>), S. 876, d) vom Smp.  $127-128^\circ$  kristallisiert aus Benzol in Blättchen. Es ist in Wasser leicht löslich, gibt keinen Kupfer-Komplex, aber einen positiven Jodoformtest (sehr schwach).

*Reaktion von II mit salpetriger Säure*: 2 g Amin II löste man in überschüssiger Salzsäure (1:1) und fügte 1 g  $NaNO_2$  zu. Nach einiger Zeit schied sich ein Öl ab, das bald kristallisierte. Man extrahierte die wässrige Phase mit Äther, vereinigte die Ätherlösung mit den Kristallen und erhielt nach Kristallisation aus Essigester/Petroläther 1,5 g der Nitrosoverbindung vom Smp.  $93-94^\circ$ .



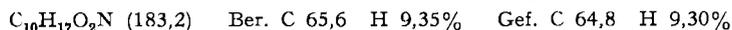
In einem Reagenzglasversuch wurde die Nitrosoverbindung mit Zink und HCl zum Hydrazin-körper reduziert, der aus FEHLING'scher Lösung  $Cu_2O$  fällt. Sein Pikrat lieferte folgende Analyse:



*3-Nitrophthalat von II*: Äquivalente Mengen von Amin II und 3-Nitrophthalsäure-anhydrid wurden  $3\frac{1}{2}$  Std. in siedendem Toluol zur Reaktion gebracht. Den dabei entstandenen Niederschlag kochte man mit Wasser aus; in den gebräuchlichen Lösungsmitteln liess sich das Produkt nicht lösen und konnte daher nicht umkristallisiert werden. Smp.  $225^\circ$ .



*N-Acetylderivat XXX von II*: 14,5 g Amin II in 10 ml Pyridin und 50 ml Petroläther wurden unter Kühlung im Eis-Kochsalzbad mit 7,5 g Acetylchlorid in 20 ml Petroläther versetzt. Nach beendeter Zugabe rührte man bei Raumtemperatur noch eine halbe Std., trennte das Pyridinhydrochlorid ab und wusch das Filtrat mit sehr wenig gesättigter Kochsalzlösung neutral. Die Petrolätherlösung trocknete man mit  $MgSO_4$  und fraktionierte das Produkt, wobei bei  $140^\circ/0,5$  Torr 6,25 g eines dickflüssigen hygroskopischen Öles übergingen.



Durch Behandlung mit konzentrierter Salzsäure liess sich XXX zum Amin II verseifen. Das N-acetylierte Amin II erhielt man auch als Nebenprodukt bei der in grösserem Maßstab durchgeführten katalytischen Hydrierung von Amin I in Eisessig.

*O,N-Diacetylderivat XLI von II*: Entsteht bei halbstündigem Erhitzen von Amin II mit Essigsäureanhydrid auf  $100^\circ$ . Identisch mit dem Hydrierungsprodukt von XL (siehe S. 620).

*Oxydation von XXX zum Keton XXXI*: 6 g der Verbindung XXX wurden in 50 ml Eisessig auf 60° erwärmt und unter Rühren während 2½ Std. mit einer Lösung von 5 g Chromtrioxyd in 100 ml Eisessig oxydiert. Man liess auf Raumtemperatur abkühlen, zerstörte überschüssiges CrO<sub>3</sub> durch Einleiten von SO<sub>2</sub> und destillierte den Eisessig bei vermindertem Druck ab. Den Rückstand brachte man mit KOH auf pH 8 und extrahierte diese Lösung 17 Std. mit Äther. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein bräunliches, viskoses Öl, das nach einigem Stehen in langen Prismen kristallisierte. Ausbeute 1,05 g. Aus Äther umkristallisiert, Smp. 101–102°.

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N (181,2) Ber. C 66,4 H 8,34 N 7,73% Gef. C 66,2 H 8,28 N 7,83%

IR.-Spektrum: Intensive Bande bei 1745 cm<sup>-1</sup> (Fünfring-Keton). Im UV. absorbiert das Keton bei 307 mμ, ε = 82. Es bildet leicht ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das, aus Alkohol umkristallisiert, bei 116–117° schmilzt und im UV. bei 357 mμ (log ε = 4,24) absorbiert.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> (361,3) Ber. C 53,2 H 5,30% Gef. C 52,6 H 5,30%

*Reduktion von XXX mit LiAlH<sub>4</sub> zu XLIII*: 7,4 g XXX in 30 ml Äther liess man zu einer Suspension von 1,5 g LiAlH<sub>4</sub> in 100 ml Äther tropfen. Nach 17stündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das entstandene N-Äthyl-Amin-II durch Einleiten von HCl in die Ätherlösung gefällt. 3,4 g. Das Salz wurde aus Aceton/Äther kristallisiert und schmolz bei 112°.

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>ON, HCl (205,5) Ber. Cl<sup>-</sup> 17,3% Gef. Cl<sup>-</sup> 17,3%

In analoger Weise gelangt man durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion der O,N-Diacetylverbindung XLI des Amins II, unter Hydrogenolyse der O-Acetylgruppe, zum identischen N-Äthyl-Derivat dieses Amins.

*N-Methylderivat XXVI von II. – A) Hydrojodid*: Zu 192 g Amin II in 300 ml Methanol liess man unter anfänglicher Kühlung 200 g Methyljodid zutropfen und erhitze dann das Reaktionsgemisch 5 Std. unter Rückfluss. Beim Abkühlen schieden sich derbe Kristalle des Hydrojodids ab, die, aus 1,4 Tln. siedendem abs. Alkohol umkristallisiert, bei 149,5–150,5° schmolzen. Ausbeute nahezu quantitativ: 389 g.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ON, HJ (283,2) Ber. C 38,2 H 6,41% Gef. C 38,1 H 6,25%

B) *Hydrobromid*: Durch Umsetzung des Hydrojodids (s. A) mit AgBr; Smp. 148–149°.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ON, HBr (236,2) Ber. Br<sup>-</sup> 33,8% Gef. Br<sup>-</sup> 34,1%

C) *Freie Base*: Die beim Alkalischemachen obigen Hydrojodids als Öl abgeschiedene Base wurde destilliert. Sdp. 82–85°/12 Torr, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4703. Gibt mit CuSO<sub>4</sub> keine Farbreaktion. Die Base bräunt sich beim Stehen an der Luft unter Zersetzung. UV.-Spektrum: λ<sub>max</sub> = 208 mμ; log ε = 3,23 (abs. Äther). pK<sub>a</sub> = 10,1.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ON (155,2) Ber. C 69,7 H 11,04% Gef. C 69,6 H 11,05%

D) *Hydrochlorid*: Aus der freien Base durch Neutralisation mit gesättigter alkoholischer Salzsäure und Kristallisation aus Äthylacetat/Alkohol. Smp. 140,5–141°. Trocknung über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vacuum bei 60°; stark hygroskopisch unter Aufnahme von 1 Mol. H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ON, HCl (191,7) Ber. Cl<sup>-</sup> 18,5% Gef. Cl<sup>-</sup> 18,6%

E) *Phosphat*: Base mit alkoholischer H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> neutralisiert, Lösung mit Aceton versetzt. Aus Alkohol/Aceton umkristallisiert. Smp. 164,5–166°.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ON, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (253,2) Ber. C 42,7 H 7,97% Gef. C 42,3 H 7,90%

F) *Pikrat*: Aus der freien Base mit ätherischer Pikrinsäure gefällt. Umkristallisiert aus Methanol/Äther, Smp. 158°.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> (384,3) Ber. C 46,7 H 5,26 N 14,6% Gef. C 46,9 H 5,37 N 14,6%

Zum identischen Pikrat gelangte man auch auf folgendem Wege: 1,6 g Methojodid XXIV des N-Methylderivates der Base I in 5 ml Wasser vereinigte man unter Kühlung mit einer Lösung von 0,6 g NaBH<sub>4</sub> in 10 ml Wasser und liess das Gemisch über Nacht bei 0° stehen. Es schied sich ein farbloses Öl aus, das mit Äther erschöpfend ausgezogen wurde. Man fällt mit Pikrinsäure und kristallisierte das Salz aus Methanol/Äther um; Ausbeute 52%. Smp. 156–157°; Misch-Smp. mit dem Pikrat der Base XXVI ebenso.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> (384,3) Ber. C 46,7 H 5,26 N 14,6% Gef. C 46,5 H 5,37 N 14,9%

*Methojodid XXXIII von XXVI*: 23 g der Base XXVI wurden in 40 ml Methanol gelöst und im Einschmelzrohr mit 42 g Methyljodid 14 Std. auf 80° erhitzt. Nach Einengen der Lösung kristallisierten 29 g Methojodid vom Smp. 234–242° aus.

$C_{10}H_{20}ONJ$  (297,3) Ber. C 40,4 H 6,78% Gef. C 40,6 H 6,96%

*HOFMANN'scher Abbau von XXXIII*: 68 g obiger Verbindung löste man in 100 ml Wasser und fügte das aus 51 g Silbernitrat hergestelltes Silberoxyd zu. Das Gemisch wurde 50 Min. unter Stickstoff geschüttelt, abgenutscht und das Filtrat bei einer Wasserbadtemperatur von ca. 60° im Wasserstrahlvakuum eingengt. Es blieben 47,7 g braunefärbte quartäre Base zurück. Diese wurde durch Zugabe von 10 g KOH und Erhitzen auf ihren Sdp. unter Stickstoff zersetzt. Das Umsetzungsprodukt extrahierte man mit Äther, trocknete diesen Auszug über  $MgSO_4$  und fraktionierte. Bei 78–82°/1 Torr destillierten 19,8 g eines leicht gelblichen Öles (XXXIV), das ein bei 150–151,5° schmelzendes Pikrat lieferte.

$C_{16}H_{22}O_8N_4$  (398,4) Ber. C 48,2 H 5,56% Gef. C 48,2 H 5,62%

Gemäss der HOFMANN'schen Regel erwartete man bei diesem Abbau aus der zum N-Atom in  $\beta$ -Stellung befindlichen Methylgruppe die Bildung einer endständigen Methylengruppe. Um ein für deren Nachweis durch Oxydation zu Formaldehyd geeignetes wasserlösliches Derivat zu erhalten, setzte man die Verbindung XXXIV mit Methyljodid zum quartären Salz vom Smp. 125° um.

$C_{11}H_{22}ONJ$  (311,2) Ber. J- 40,7% Gef. J- 40,0%

Zur Lösung der aus 0,29 g des Jodmethylates mit  $Ag_2O$  in wässriger Suspension in Freiheit gesetzten Base in 3 ml Wasser fügte man 20 ml der Oxydationslösung, bestehend aus 2,13 g  $NaJO_4$ , 50 mg  $KMnO_4$  und 2,0 g  $K_2CO_3$  in 100 ml Wasser, zu und liess über Nacht stehen. Am nächsten Tage wurde der gebildete Formaldehyd mit gewaschenem Stickstoff ausgeblasen und das Gasgemisch durch eine Lösung von Chromotropsäure-Schwefelsäure von 50° geleitet. Nach 1½ Std. zeigte eine intensiv rotviolette Färbung Formaldehyd<sup>17)</sup> und damit eine  $>C=CH_2$ -Gruppe an. Beim HOFMANN'schen Abbau der entsprechenden O-äthylierten Base (S. 626) wurde das Auftreten der endständigen Methylengruppe anhand des IR.-Spektrums festgestellt.

*Katalytische Hydrierung von XXXIV*: 20,8 g Amin XXXIV wurden in 50 ml Eisessig unter Verwendung von 0,8 g  $PtO_2$  hydriert, wobei 3050 ml  $H_2$  (0,99 Mol.) aufgenommen wurden. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Amin (17,6 g) destillierte bei 76°/0,9 Torr und erstarrte im Kühlschrank in kurzen Prismen vom Smp. 33°.

$C_{10}H_{21}ON$  (171,2) Ber. C 70,1 H 12,35% Gef. C 69,9 H 12,40%

*Methojodid XXXV des Hydrierungsproduktes*: 19 g obigenamins, gelöst in 80 ml Methylalkohol, wurden im geschlossenen Gefäss mit 32 g Methyljodid bei 80° umgesetzt. Nach 14 Std. entfernte man das Lösungsmittel und kristallisierte das Jodmethylat aus Methanol/Essigester um. Smp. 133–134°.

$C_{11}H_{24}ONJ$  (313,2) Ber. C 42,2 H 7,72% Gef. C 41,9 H 7,52%

*HOFMANN'scher Abbau von XXXV zu n-Propyl-cyclopentanon-(3)*: Einer aus 10 g Silbernitrat hergestellten wässrigen Suspension von  $Ag_2O$  setzte man eine Lösung von 15,9 g des oben beschriebenen Methojodids in 100 ml Wasser zu. Es wurde ½ Std. unter  $N_2$  geschüttelt, dann filtriert und die Lösung der quartären Base im Vakuum eingengt. Man versetzte den Rückstand mit 10 g KOH und erhitzte im Ölbad auf 180°. Dabei entstand neben Trimethylamin (als Pikrat identifiziert) ein braunefärbtes Öl, das ausgeäthert und bei 88°/0,01 Torr destilliert wurde: 0,86 g;  $n_D^{20} = 1,4710$ . Seine Analyse ergab die Bruttoformel  $C_{16}H_{30}O$ , d. h. zwei Molekeln des erwarteten ungesättigten Alkohols hatten sich unter Wasserabspaltung kondensiert. Das Produkt wurde nicht weiter untersucht.

Ein gleicher Ansatz wurde auf der Stufe der freien quart. Base auf 50 ml eingengt. Man unterwarf diese in Gegenwart von etwas RANEY-Nickel und Wasserstoff einer Wasserdampfdestillation. Das Destillat wurde erschöpfend ausgeäthert, die ätherische Lösung eingedampft und der Rückstand zur vollständigen Hydrierung in methanolischer Lösung unter Verwendung von  $PtO_2$  reduziert, wobei noch 53 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Die Destillation lieferte 3 Fraktionen: a) bis 73°/12 Torr, 0,36 g,  $n_D^{20} = 1,4434$ ; b) 73°/12 Torr, 1,24 g,  $n_D^{20} = 1,4439$ ;

<sup>17)</sup> E. EGGRIWE, Z. analyt. Chem. **110**, 22 (1937).

c) 77°/12 Torr, 1,13 g,  $n_D^{20} = 1,4451$ . Da man das Vorliegen eines Alkohols der Formel  $C_8H_{16}O$  vermutete, setzte man 1,0 g der Fraktion c) mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid um. Die übliche Aufarbeitung ergab jedoch nur 160 mg eines *Dinitrobenzoates* vom Smp. 86–87,5°, Misch-Smp. mit dem entsprechenden Derivat des *n-Propyl-cyclopentanol*-(3)<sup>18</sup> ohne Depression.

$C_{15}H_{18}O_6N_2$  Ber. C 55,8 H 5,63 N 8,70 C(CH<sub>3</sub>) 4,67%  
(322,3) Gef. „ 55,6 „ 5,30 „ 8,78 „ 3,21%

Die geringe Ausbeute an Dinitrobenzoat aus der Fraktion c) deutete darauf hin, dass diese nur zu einem kleinen Teil aus dem Alkohol bestand. Man prüfte daher a) und b) mit Carbonylreagenzien und fand, dass beide ein Keton enthielten. Aus den beiden Fraktionen stellte man folgende Derivate her:

*Semicarbazon*: In acetatgepufferter Semicarbazidlösung in 50-proz. Alkohol gefällt und aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert; Smp. 160–161°, nach Umkristallisation aus Methanol: Smp. 164–165°. Semicarbazon aus synthetischem *n-Propylcyclopentanon*-(3)<sup>18</sup>: Smp. 170,5–171,5° (Lit. 178–179°), Misch-Smp. 165°.

$C_9H_{17}ON_3$  (183,3) Ber. C 59,1 H 9,36% Gef. C 59,2 H 9,48%

*2,4-Dinitrophenylhydrazon*: Mit phosphorsaurem Reagens gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 84–85°; Misch-Smp. mit synthetischem *n-Propyl-cyclopentanon*-(3)-2,4-dinitrophenylhydrazon: 84–85,5°.

$C_{14}H_{18}O_4N_4$  (306,3) Ber. C 54,9 H 5,93% Gef. C 54,5 H 5,85%

*O-Acetylderivat der Base XXVI*: 50 g Amin II und 66 g Essigsäureanhydrid wurden langsam vereinigt und 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Anhydrids im Wasserstrahlvakuum zog man die ätherische Lösung des Rückstandes mit 5-proz. Sodalösung aus. Die neutrale Ätherlösung dampfte man ein und destillierte den Rückstand, der bei 31–35°/0,01 Torr eine Hauptfraktion von 52,7 g lieferte.  $n_D^{20} = 1,4669$ ,  $d_4^{20} = 1,0061$ ;  $R_M$  ber. 54,3, gef. 54,4.

$C_{11}H_{19}O_2N$  (197,3) Ber. C 67,0 H 9,77% Gef. C 66,6 H 9,80%

Der HOFMANN'sche Abbau diesesamins verlief unter Abspaltung der O-Acetylgruppe und lieferte ebenfalls *n-Propyl-cyclopentanon*-(3).

*Benzyläther der Base XXVI*: Zu 29,5 g der Base XXVI in 1000 ml abs. Benzol fügte man unter Rühren in kleinen Portionen insgesamt 7,5 g Kalium. Nachdem sich das meiste gelöst hatte, erhitze man zur vollständigen Umsetzung 5 Std. zum Sieden. Innerhalb einer Std. setzte man der siedenden Aufschlämmung des Kaliumsalzes 33,3 g Benzylbromid zu und liess auf Raumtemperatur erkalten. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, die Benzolschicht abgetrennt und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die getrocknete Lösung fraktionierte man und erhielt 29,4 g des bei 110°/0,1 Torr siedenden Benzyläthers.  $n_D^{20} = 1,5235$ . Äquivalentgewicht, ber. 245,2; gef. 245,7.

$C_{16}H_{22}ON$  (245,2) Ber. N 5,72% Gef. N 5,32%

Um festzustellen, ob die Base XXVI bei der Behandlung mit Kalium eine Umlagerung erfahre, stellte man in gleicher Weise wie oben die Kaliumverbindung her und zersetzte sie anschliessend mit Wasser. Dabei bildete sich in nahezu quantitativer Ausbeute das Ausgangsamin zurück.

*Methojodid*: 29,4 g des oben beschriebenen Benzyläthers erhitze man in methanolischer Lösung mit einem Überschuss an Methyljodid, bis das Reaktionsgemisch neutral reagierte, destillierte das Lösungsmittel ab und erhielt 44,0 g eines dickflüssigen Öles, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

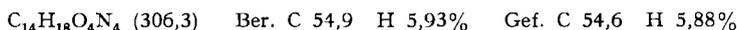
<sup>18</sup> *n-Propyl-cyclopentanol*-(3) erhielt man durch Reduktion von *n-Propyl-cyclopentanon*-(3) mit  $LiAlH_4$ ; Sdp. 182°,  $n_D^{20} = 1,4528$ . Dieser Alkohol ist unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden. Das Keton stellten wir nach der Vorschrift von J. VON BRAUN, W. KELLER & K. WEISSBACH, Liebigs Ann. Chem. **490**, 181 (1931), durch thermische Zersetzung der  $\beta$ -Propyladipinsäure her; Sdp. 73°/14 Torr,  $n_D^{20} = 1,4444$  (Lit. Sdp. 190–191°,  $n_D^{20} = 1,4456$ ). Die  $\beta$ -Propyladipinsäure wurde durch Oxydation von 4-Propyl-cyclohexanol nach B. GAUTHIER, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **218**, 650 (1944), dargestellt.

HOFMANN'scher Abbau des vorstehend beschriebenen Methojodids zu 1-n-Propylcyclopentanon-(2): Die gesamte Menge obigen Methojodids löste man in 50 ml Methanol und liess  $\text{Ag}_2\text{O}$  aus 20 g  $\text{AgNO}_3$  auf diese Lösung einwirken. Zur vollständigen Umsetzung musste das Gemisch, das sich beim Schütteln zusammenballte, in der Reibschale verrieben werden. Nach dem Eindampfen der methanolischen Lösung der quartären Base destillierte man sie unter vermindertem Druck. Dabei resultierten 23,3 g eines bei 118–119°/0,001 Torr siedenden Amins, dessen Äquivalentgewicht zu 262 (ber. 259,4) bestimmt wurde;  $n_D^{20} = 1,5190$ .

23,3 g der Base liess man in Methanol unter Rückfluss mit einem geringen Überschuss Methyljodid reagieren, entfernte das Lösungsmittel und erhielt dabei das quartäre Salz als sirupöse Flüssigkeit in 96-proz. Ausbeute.

34,5 g dieses Methojodids setzte man in oben beschriebener Weise mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  aus 15 g  $\text{AgNO}_3$  um. Zur quartären Base fügte man 1 g pulverisiertes KOH und zersetzte sie durch Destillation im Vakuum. Das mit Trockeneis kondensierte Destillat wurde in Eisessig mit Pt als Katalysator erschöpfend hydriert, die Essigsäure neutralisiert und die Lösung mit Äther ausgezogen. Dieser Extrakt wurde mit verd. Salzsäure und mit Wasser gewaschen und destilliert; Sdp. 60–90°/12 Torr. Wir stellten daraus die folgenden beiden Derivate her:

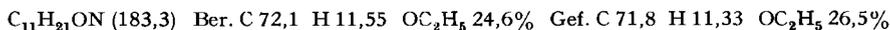
A) 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Das mit phosphorsaurem Reagens gefällte Derivat wurde aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 149–150°. Misch-Smp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus authentischem 1-n-Propylcyclopentanon-(2)<sup>19</sup> ohne Depression.



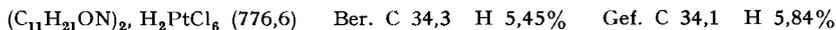
B) Semicarbazon: Dieses Derivat wurde auf Zusatz der alkoholischen Lösung des Ketons zu einer acetatgepufferten Semicarbazidlösung kristallin ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus 95-proz. Alkohol schmolz es bei 194–196°; Misch-Smp. mit dem ebenso schmelzenden Semicarbazon aus authentischem n-Propyl-cyclopentanon-(2)<sup>19</sup> ohne Depression.



Äthyläther der Base XXVI: 9,2 g einer 50-proz. Na-Suspension und 200 ml Benzol erhitze man auf 70–80° und tropfte 30,9 g der Base XXVI ein. Nach vollständiger Umsetzung des Natriums erhitze man zum Sieden, versetzte tropfenweise mit 93,6 g Äthyljodid und kochte unter Rückfluss weitere 4 Std. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und die abgetrennte Benzolschicht über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die nach Entfernung des Lösungsmittels zurückbleibende Base wurde einer zweimaligen Fraktionierung unterworfen. Dabei erhielt man 5,6 g des Äthers. Sdp. 100,5°/21 Torr,  $n_D^{20} = 1,4637$ .

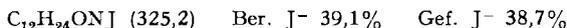


Chloroplatinat: Äthyläther der Base XXVI mit Platinchlorwasserstoffsäure neutralisiert, zur Trockne verdampft und aus Alkohol/Äther kristallisiert. Smp. 156–156,5°.



Hydrochlorid, Pikrat und Pikrolonat konnten nicht kristallisiert werden.

Methojodid: Zu 33,4 g der Base in 75 ml Methanol tropfte man 50 g Methyljodid und erhitze 2,5 Std. unter Rückfluss. Aus dem im Vakuum eingengten Reaktionsgemisch wurden 52,4 g kristallisiertes Methojodid des Äthyläthers der Base XXVI erhalten. Smp. nach Umkristallisieren aus Alkohol/Äther 108–108,5°.



<sup>19</sup> Darstellung nach G. VAVON & J. FLURLER, Bull. Soc. chim. France [4] 45, 754 (1929), oder durch Decarboxylierung von 1-n-Propyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäureester-(1); Sdp. 182–186°,  $n_D^{20} = 1,4443$ . Obigen Ester erhielt man aus dem Natriumderivat des Cyclopentanon-(2)-carbonsäureesters und n-Propylbromid nach der Vorschrift von J. G. HILDEBRANDT & M. T. BOGERT, J. Amer. chem. Soc. 58, 650 (1936). Sdp. 77–82°/0,25 Torr,  $n_D^{20} = 1,4315$  (Lit. Kp. 136,5°–138°/28 Torr).

VAVON & FLURLER geben, im Gegensatz zu unseren Befunden, den Smp. des Semicarbazons mit 212–213° an.

**HOFMANN'scher Abbau:** Aus 28,8 g Silbernitrat frisch bereitetes Silberoxyd wurde mit der methanolischen Lösung des oben beschriebenen Methojodids in der Reibschale innig verrieben und  $\frac{1}{4}$  Std. geschüttelt. Das Silberjodid wurde abgetrennt und die halogenfreie Lösung der quaternären Base im Vakuum eingengt. Letztere destillierte man im Hochvakuum, wobei unter Wasserabspaltung 24,0 g (73,3%) einer bei 77,5°/0,7 Torr siedenden ungesättigten Base erhalten wurden.  $n_D^{20} = 1,4628$ . IR.:  $\text{CH}_2=\text{CH}$ -Banden bei 3090, 1820, 1640, 995, 910  $\text{cm}^{-1}$ .

*Pikrat:* Smp. 172–172,5°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{ON}, \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$  (426,4) Ber. C 50,7 H 6,15% Gef. C 50,7 H 6,28%

*Hydrierung:* 23,0 g der oben beschriebenen Base wurden in 50 ml AcOH unter Verwendung von 400 mg  $\text{PtO}_2$  hydriert, wobei 1,05 Mol.  $\text{H}_2$  aufgenommen wurden. Das Amin siedete bei 99–99,5°/11 Torr;  $n_D^{20} = 1,4539$ . Ausbeute 22,3 g (96%).

*Pikrat:* Aus Essigester umkristallisiert, Smp. 182,5–183°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{ON}, \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$  (428,4) Ber. C 50,4 H 6,58% Gef. C 50,6 H 6,96%

*Methojodid XXXVI:* 22,0 g der obigen Base behandelte man unter Rückfluss mit 23,5 g  $\text{CH}_3\text{J}$  in 75 ml MeOH. Nach Einengen und Versetzen der Lösung mit Äther kristallisierten 35,4 g (94%) des quaternären Salzes, Smp. 193,5–194,5°.

$\text{C}_{13}\text{N}_{28}\text{ONJ}$  (341,3) Ber. C 45,7 H 8,28% Gef. C 45,6 H 8,56%

**HOFMANN'scher Abbau von XXXVI:** 35,4 g des oben erhaltenen Jodmethylats löste man in 100 ml Methanol und setzte das Salz unter Schütteln mit dem frisch aus 18,5 g Silbernitrat gefällten  $\text{Ag}_2\text{O}$  um. Die filtrierte Lösung der quaternären Base wurde eingedampft und bei einer Ölbadtemp. von 110° im Wasserstrahlvakuum destilliert, wobei Wasser und Triäthylamin (gefasst als Pikrat, Smp. 218,5–220°) abgespalten wurde. Das über  $\text{MgSO}_4$  getrocknete Destillat (ca. 15 g) des Enoläthers XXXVII zeigte im IR.-Spektrum eine intensive Bande bei 1640  $\text{cm}^{-1}$ , daneben weniger ausgeprägte Banden der  $>\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ -Gruppierung bei 1270 und 1045  $\text{cm}^{-1}$ . Eine schwache  $>\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1750  $\text{cm}^{-1}$  zeigte die bereits teilweise eingetretene Hydrolyse zu einem Keton an.

Dieser rohe Enoläther blieb infolge eines Versehens über Nacht in wässriger Trimethylaminlösung stehen und wurde anderntags destilliert. Dabei erhielt man von 108–125°/76 Torr mehrere Fraktionen, deren IR.-Spektren alle als Gemische von Keton (1750  $\text{cm}^{-1}$ ) und Enoläther (1640  $\text{cm}^{-1}$ ) erkennen liessen. Das aus einer Fraktion gefällte 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 150,5–151° und zeigte keine Smp.-Depression mit einem gleichen Derivat von authentischem *n*-Propylcyclopentanon-(2).

Man vereinigte sämtliche Destillate und trennte das Keton in bekannter Weise mit GIRARD-Reagens T ab. Die Aufarbeitung ergab 2,05 g *n*-Propylcyclopentanon-(2) (Sdp. 175–177°,  $n_D^{20} = 1,4435$ ), identifiziert als Semicarbazon, Smp. 200–201°, das mit einer authent. Probe keine Depression zeigte.

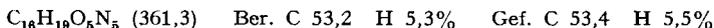
Weiter lieferte diese Auftrennung 4,7 g des noch immer etwas mit Keton verunreinigten Enoläthers, Sdp. 101,5°/42 Torr,  $n_D^{20} = 1,4496$ . Er zeigte im IR. die bereits erwähnten Banden, bräunte Tetranitromethan und entfärbte Permanganatlösung. Dieses ungesättigte Produkt wurde in alkohol. Lösung mit RANEY-Nickel hydriert, wobei die für eine  $\text{C}=\text{C}$ -Bindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurden. Die hydrierte Verbindung siedete bei 176–177°,  $n_D^{20} = 1,4318$ – $1,4321$ , und erwies sich im IR. in allen Einzelheiten als identisch mit synthetischem *1-n*-Propyl-3-äthoxy-cyclopentan<sup>20)</sup>.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$  (156,2) Ber. C 76,8 H 12,90% Gef. C 76,6 H 12,73%

*Oxydation der N-Acetylverbindung von IIa zum Keton:* Aus 1,4 g Amin IIa (Smp. 127–129°) stellte man nach der früher beschriebenen Methode (S. 621) dessen N-Acetylverbindung her. Ausbeute 0,97 g, Sdp. 110°/0,001 Torr. Dieses Derivat wurde unter den genau gleichen Bedingungen wie beim analogen Versuch mit XXX (S. 622) mit Chromtrioxyd in Eisessig oxydiert.

<sup>20)</sup> 1-*n*-Propylcyclopentanol-(3)<sup>18)</sup> setzte man mit Na-Suspension und das gebildete Alkoholat mit Äthyljodid um. Nach mehrfacher Destillation über Natrium erhielt man den Äther als eine intensiv nach frischen Pilzen riechende Verbindung vom Sdp. 176–178°,  $n_D^{20} = 1,4326$ .

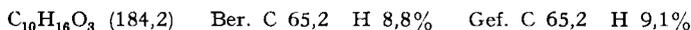
Da das Oxydationsprodukt nicht kristallisiert werden konnte, versetzte man dieses mit überschüssigem 2,4-Dinitrophenylhydrazin (in alkohol. Phosphorsäure) und isolierte das 2,4-Dinitrophenylhydrazon durch Ausschütteln mit Chloroform und Chromatographieren des Extraktes an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Die aus Alkohol kristallisierte Verbindung (200 mg) schmolz bei 202–203°. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  356  $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,33$ .



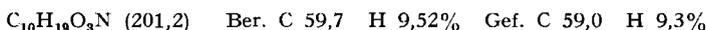
### Synthese desamins Ib (vgl. Reaktionsschema 7)

*2,3-Epoxy-cyclopentyl-(1)-aceton-äthylketal*: Man erhitzte ein Gemisch von 248 g (2 Mol)  $\Delta^2$ -Cyclopentyl-aceton, 150 g Äthylenglycol (2,4 Mol), 1 g p-Toluolsulfonsäure und 1 l Benzol 12 Std. unter Rückfluss, wobei das entstehende Wasser kontinuierlich abgetrennt wurde. Die Fraktionierung ergab 266,0 g eines bei 94°/14 Torr siedenden Produktes;  $n_D^{20} = 1,4675$ .

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 23,5 g Perbenzoesäure in 500 ml Chloroform tropfte man unter intensivem Rühren 29,0 g des oben beschriebenen Präparates. Nach 14stündigem Stehenlassen bei –5° schüttelte man mit NaOH aus, destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab und fraktionierte. Ausbeute 29,9 g (96%), Sdp. 120°/13 Torr;  $n_D^{20} = 1,4695$ .



*2(?) -Amino-3(?) -hydroxy-cyclopentyl-(1)-aceton-äthylketal*: 25,3 g des Epoxyketals wurden mit ammoniakgesättigtem 50-proz. Alkohol im Autoklaven auf 120° erwärmt. Nach 1 Std. liess man erkalten, entfernte das Lösungsmittel und den  $\text{NH}_3$ -Überschuss im Vakuum und extrahierte aus der mit Essigsäure versetzten Lösung die Neutralstoffe mit Äther. Nach Zugabe von NaOH bis zur stark alkalischen Reaktion wurde das gebildete Amin kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Die Destillation des Extraktes ergab 18,3 g (67%) eines dickflüssigen hygroskopischen Öles vom Sdp. 132–134°/1 Torr;  $n_D^{20} = 1,4978$ .



*Hydrolyse und Cyclisierung zu Ib*: 2,0 g (0,01 Mol) der oben erhaltenen Verbindung löste man in 10 ml 2-n. HCl (0,02 Mol), erlitzte 15 Min. auf dem Dampfbad und machte nach dem Abkühlen alkalisch. Die Lösung extrahierte man kontinuierlich mit Benzol und destillierte den Extrakt im Kugelrohr. Bei ca. 80°/0,01 Torr gingen 150 mg einer allmählich kristallin erstarrenden Substanz über (Amin Ib). Sie wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert; Smp. 105–107°. Nach der Sublimation bei ca. 80°/0,1 Torr schmolz die Verbindung bei 107–109°.



Das Amin Ib gibt keine Farbreaktion auf sek. Amin mit Acetaldehyd und Nitroprussidnatrium. Schmutzig blaugraue Färbung beim Verreiben mit einigen Tropfen 7-proz.  $\text{CuSO}_4$ -Lösung. Das IR.-Spektrum zeigt wie das desamins I eine starke Bande bei 1650  $\text{cm}^{-1}$  und ist im übrigen diesem recht ähnlich.

*Hydrierung von Ib zum Amin IIb*: In Eisessig nahm Ib in Gegenwart von  $\text{PtO}_2$  rasch etwas mehr als 1 Mol. Wasserstoff auf. Die dabei entstandene Dihydroverbindung schmolz bei 120–123°. Ihr Misch-Smp. mit Amin IIa lag um 100°. Auch in alkoholischer Lösung lässt sich das Amin Ib sehr rasch hydrieren.



Das Amin IIb zeigt die FEIGL-ANGERER-Farbreaktion auf sek. Amine und sublimiert unzersetzt bei ca. 80°/91 Torr. Mit  $\text{CuSO}_4$ -Lösung entsteht ein hell grünlich-weisser Niederschlag.

Die Mehrzahl der Analysen und zahlreiche Infrarotaufnahmen mit dem PERKIN-ELMER-Infracord-Apparat verdanken wir Herrn Dr. E. HÄBERLI, dem Leiter des Analyt. Laboratoriums der SIEGFRIED AG. Bei der Ausführung der Versuche erfreuten wir uns der geschickten Mitarbeit der Herren J. RENFER und W. VOGEL.

Für die in Fig. 1 und 2 abgebildeten Infrarotspektren und deren Diskussion sowie einige Auskünfte danken wir den Herren Prof. Dr. Hs. H. GÜNTARD, Dr. Th. BÜRER und Prof. Dr. V. PRELOG, Laboratorium für organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, aufs beste.

### Zusammenfassung

Das bei der Behandlung von  $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-acetonoxim mit Zinkstaub und Eisessig gebildete, mit dem Ausgangsmaterial isomere Amin I ist ein substituiertes Pyrrolin, und zwar 3-Methyl-8-hydroxy-2-azabicyclo-[3,3,0]-octan ( $\Delta^2$  bzw.  $\Delta^3$ ). Bei der Einwirkung von salpetriger Säure erfolgt unter Ringsprengung Abspaltung von Stickstoff, wodurch das Vorliegen eines primärenamins vorgetäuscht wird.

Das bei der Hydrierung aus I entstandene Amin II ist 3-Methyl-8-hydroxy-2-azabicyclo-[3,3,0]-octan(3-Methyl-8-hydroxy-2-azapentalan). Die Richtigkeit der Zuordnung dieser Strukturformel wurde durch HOFMANN'schen Abbau erhärtet. Für die mutmassliche räumliche Anordnung der Substituenten im Amin II und einem damit isomeren Amin IIa liegen Anhaltspunkte vor. Es war möglich, ein weiteres Isomeres (Amin IIb) durch Hydrierung aus seiner Dehydro-Vorstufe (Amin Ib) darzustellen.

Der Mechanismus der Bildung der Amine I und E (sauerstofffreies Analogon desamins I) wird erörtert.

Das N-Methylderivat des Amins II besitzt starke Antinicotinwirkung.

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG., Zofingen

## 69. Aktiver Salztransport als möglicher (und wahrscheinlicher) Einzeleffekt bei der Harnkonzentrierung in der Niere

von **Werner Kuhn** und **Armin Ramel**

Herrn Prof. Dr. P. KARRER mit herzlichsten Glückwünschen zum 70. Geburtstag gewidmet  
(24. I. 59)

### 1. Einleitung

In einer Arbeit über «Das Multiplikationsprinzip als Grundlage der Harnkonzentrierung in der Niere»<sup>1)</sup> ist vor einiger Zeit darauf hingewiesen worden, dass der Herstellung eines hypertonischen Harns durch die Niere ein Multiplikationsprinzip zugrunde liegt, welches wir als *Haarnadelgegenstromprinzip* bezeichnet haben.

Wie dort und schon früher<sup>2)</sup> auseinandergesetzt wurde, besteht eine nach diesem Prinzip arbeitende Vorrichtung aus der in Fig. 1 wiedergegebenen Anordnung. Sie besteht in dem bei der Niere interessierenden Spezialfalle aus 2 parallel zueinander verlaufenden Kanälen  $S_1$  und  $S_2$ , welche am einen Ende durch eine Kanüle K miteinander verbunden sind. In dieser Vorrichtung soll eine Flüssigkeit (z. B. Intermediär-Harn) im Schenkel  $S_1$  von links nach rechts und anschliessend, nach Durchlaufen des Verbindungsstückes K, im Schenkel  $S_2$  von rechts nach links, also im Gegenstrom zu der im Schenkel  $S_1$  strömenden Flüssigkeit fliessen (Haarnadelgegen-

<sup>1)</sup> B. HARGITAY & W. KUHN, Z. Elektrochem. **55**, 539 (1951), im Folgenden als *l. c.* bezeichnet. H. WIRZ, B. HARGITAY & W. KUHN, Helv. physiol. pharmacol. Acta **9**, 196 (1951).

<sup>2)</sup> W. KUHN & H. MARTIN, Z. physikal. Chem. (A) **189**, 317 (1941); siehe auch W. KUHN, Helv. **35**, 1684 (1952); Chemie-Ingenieur-Technik **12**, 12 (1953).