

halbreduzierten Lösungen wurden wie oben hergestellt und unter Stickstoffdruck in die VARIAN-Zellenanordnung gepumpt.

Die CIBA AKTIENGESELLSCHAFT ermöglichte dem einen von uns (A. D. B.) in verdankenswerter Weise den Aufenthalt an der ETH, was die Ausführung dieser Untersuchung erleichterte. Herrn Dr. H. JUCKER (POLYMETRON AG., jetzt METTLER WAAGEN, Zollikon) danken wir für viele anregende Diskussionen.

## SUMMARY

The existence of monomolecular semiquinone free radicals as intermediate products of the alkaline reduction of 1,4- and 2,7-hydroxyanthraquinone-sulphonic acids could be proved by means of potentiometry, polarography, spectrophotometry and ESR.-spectroscopy. The semiquinone formation constants have been determined.

Technisch-chemisches Laboratorium  
Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich  
und Department of Colour Chemistry and Dyeing,  
The University Leeds

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. D. BROADBENT, Dissertation, ETH Zürich 1963.
- [2] E. S. HILL & P. A. SCHAFFER, *J. biol. Chemistry* **114**, li (1936); A. GEAKE & J. T. LEMON, *Trans. Farad. Soc.* **34**, 1409 (1938); D. APPLETON & A. GEAKE, *ibid.* **37**, 45 (1941); E. BURSTEIN & A. W. DAVIDSON, *Trans. Electrochem. Soc.* **80**, 175 (1941); N. H. FURMAN & K. G. STONE, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3055 (1948).
- [3] R. GILL & H. I. STONEHILL, *J. chem. Soc.* **1952**, 1845.
- [4] H. W. MEYER & W. D. TREADWELL, *Helv.* **35**, 1444 (1952); V. E. DITSENT, *Z. obšč. Chim.* **29**, 1370 (1959).
- [5] I. M. KOLTHOFF & J. J. LINGANE, *Polarography*, Interscience, New York 1952; W. M. CLARK, *Oxidations-Reduction Potentials of Organic Systems*, Williams & Wilkins, Baltimore 1960.
- [6] M. S. BLOIS, *Biochem. biophysica Acta* **78**, 165 (1955); R. W. BRANDON & E. A. C. LUCKEN, *J. chem. Soc.* **1961**, 4273.
- [7] K. FRIES & G. SCHÜRMAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **52**, 2182 (1919).
- [8] DRP 106505, MLB Hoechst.
- [9] M. SCHÜTZE, *Angew. Chem.* **70**, 697 (1958).

## 241. Nucleophile Ringöffnung und Fragmentierung von 1-Aza-bicyclo[2.2.0]hexan

Fragmentierungs-Reaktionen, 11. Mitteilung [1]<sup>1)</sup>

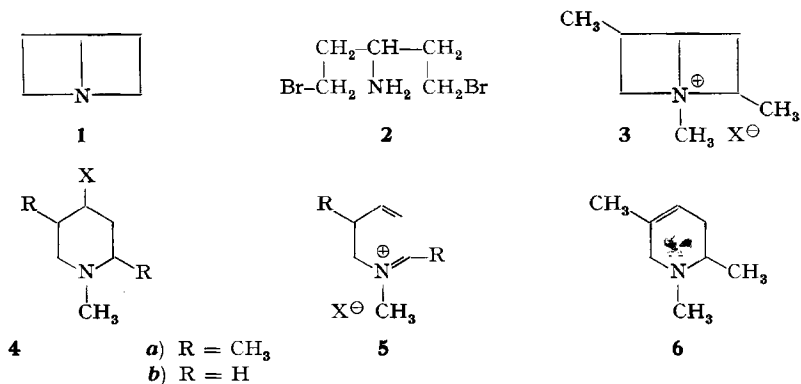
von C. A. Grob und V. Krasnobajew

(8. X. 64)

Ein Versuch zur Herstellung des bisher unbekanntenen 1-Azabicyclo[2.2.0]hexans (1) wurde erstmals von PRELOG *et al.* [2] beschrieben. Diese Autoren behandelten 3-Amino-1,5-dibrom-pentan (2) mit verdünntem Natriumhydroxid, erhielten aber kein flüchtiges Amin. Später schrieben NAZAROV *et al.* [3] den Salzen, welche beim Erhitzen

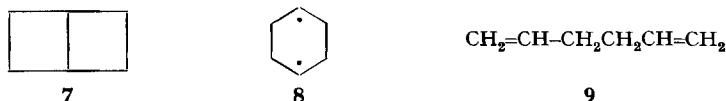
<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 2154.

von 4-Halogen-1,2,5-trimethyl-piperidinen (**4a**, X = Cl, Br) entstehen, die bicyclische Struktur **3** zu, allerdings ohne experimentelle Beweise anzuführen.

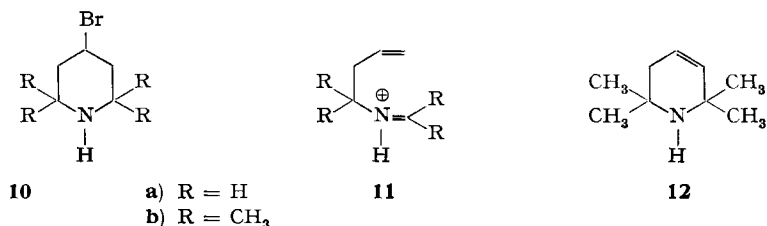


Es ist aber seit längerer Zeit bekannt, dass der gespannte viergliedrige Ring, wie er im bicyclischen Azetidinium-Salz **3** zweimal enthalten ist, beim Erwärmen leicht geöffnet wird [4]. Zudem haben Untersuchungen in diesem Laboratorium gezeigt, dass 4-Halogenpiperidine, wie 4-Chlor-1-methyl-piperidin (**4b**, X = Cl), unter solvolytischen Bedingungen ganz oder vorwiegend unter Bildung von Carbimmonium-Salzen gemäss **4b** → **5b** fragmentiert werden [5]. Es schien daher wahrscheinlicher, dass es sich bei den Reaktionsprodukten der russischen Autoren [3] um Carbimmonium-Salze wie **5a** oder um ein Salz des Ausgangsmaterials bzw. eines durch Abspaltung von Halogenwasserstoff gebildeten Olefins wie **6** handelt.

A priori besteht zwar kein Grund, an der Existenzfähigkeit des bicyclischenamins **1** bei gewöhnlicher Temperatur zu zweifeln, zumal das isocyclische Analogon, das Bicyclo[2.2.0]hexan (**7**), isolierbar ist und sich erst oberhalb 200° in Hexa-1,5-dien (**9**) umzuwandeln beginnt [6]. Bei dieser Fragmentierungs-Reaktion ist das 1,4-Diradikal **8** ein mögliches Zwischenprodukt.



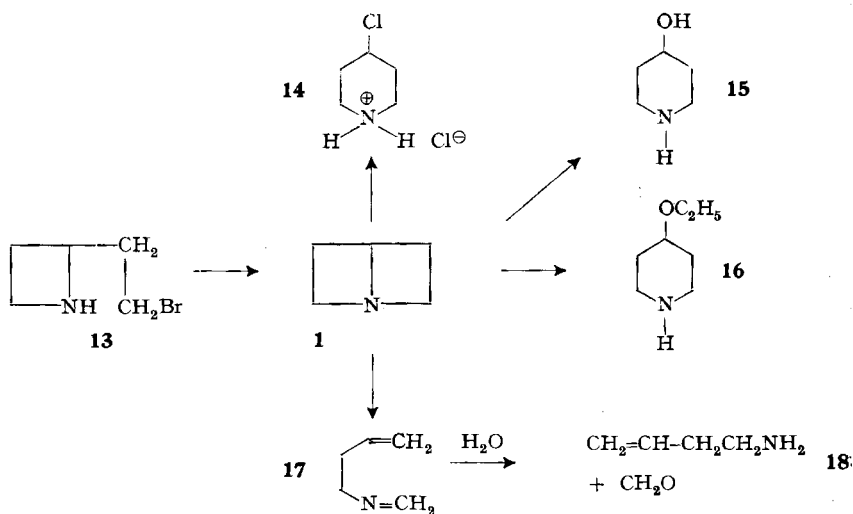
Im Zusammenhang mit der Aufklärung des Mechanismus der erwähnten Fragmentierung von 4-Halogenpiperidinen [5] war es notwendig, die Existenzbedingungen des 1-Aza-bicyclo[2.2.0]hexans (**1**) kennenzulernen. Zu diesem Zwecke wurden die folgenden Versuche zur Herstellung und zur Abklärung des reaktiven Verhaltens dieser Verbindung unternommen.



Beim trockenen Erhitzen von 4-Brompiperidin (**10a**) [7]<sup>2)</sup> wurden lediglich Zersetzungsprodukte erhalten. Erhitzen in Toluol-Lösung hingegen führte zu einem an der Luft zersetzlichen Salz, dessen IR.-Absorption bei 6,10 und 10,85  $\mu$  ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) sowie bei 5,95  $\mu$  ( $>\text{N}=\text{CH}_2^+$ ) für das Vorliegen des Carbimonium-Salzes **11a** sprach. Es gelang aber nicht, letzteres in kristalliner Form abzutrennen. Analoge Versuche mit 4-Brom-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (**10b**)<sup>3)</sup> führten zu einem unbeständigen Salz, dessen IR.-Spektrum ebenfalls für das Vorliegen des entsprechenden Fragmentierungsprodukte; **11b** sprach. Wurde hingegen das Hydrobromid der Base **10b** zum Schmelzen erhitzt, so bildete sich unter HBr-Entwicklung das Hydrobromid des 2,2,6,6-Tetramethyl- $\Delta^{3,4}$ -dehydropiperidins (**12**), wie durch Vergleich mit authentischem Material bewiesen werden konnte.

Nachdem sich gezeigt hatte, dass 4-Halogenpiperidine nicht unter den von NAZAROW *et al.* [3] beschriebenen Bedingungen in 1-Aza-bicyclo[2,2,0]hexan-Derivate übergehen, wurde die von PRELOG *et al.* [2] versuchte doppelte Cyclisierung von 3-Amino-1,5-dibrom-pentan (**2**) einem genauen Studium unterzogen. Die benötigten grösseren Mengen dieser Verbindung wurden auf neuem, im Anhang beschriebenen Wege hergestellt.

In trockenem Zustand oder in unpolaren Lösungsmitteln geht die freie Base **2** bald in undefinierte intermolekulare Kondensationsprodukte über. Wird sie aber in verdünnt äthanolischer Lösung in Freiheit gesetzt, so tritt nach kurzem Erwärmen oder nach längerem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur Ringschluss zum Hydrobromid des 2-(2-Bromäthyl)-azetidins (**13**) ein. Dieses Salz konnte bisher nicht kristallisiert werden, lässt sich aber in über 90% Ausbeute in ein kristallines Pikrat überführen.



Wird in der Lösung des Hydrobromids oder des Pikrats des Azetidins **13** in 80-vol.-% Äthanol die Base in Freiheit gesetzt, so tritt das kovalent gebundene Bromatom in monomolekularer Reaktion aus. Die konduktometrisch gemessene Reaktionsge-

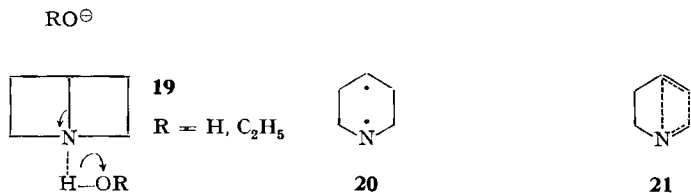
<sup>2)</sup> Aus 4-Hydroxypiperidin, dessen Herstellung verbessert wurde (vgl. exper. Teil).

<sup>3)</sup> Aus 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin mittels konz. HBr.

schwindigkeits-Konstante erster Ordnung beträgt bei  $60,0^\circ$   $3,64 (\pm 0,02) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ . Dieser Befund spricht dafür, dass **13** unter solvolytischen Bedingungen zum 1-Azabicyclo[2.2.0]hexan (**1**) bicyclisiert wird. Doch gelang es bisher nicht, diese Substanz zu isolieren. So traten bei allen Versuchen, das tert. Amin **1** in Form eines Salzes aus der Reaktionslösung abzutrennen, Folgereaktionen ein. Wurde z. B. der Ringschluss des Azetidins **13** in abs. Äthanol in Gegenwart von einem Äquivalent Natriumäthoxid durchgeführt und die Reaktionslösung nach dem Ansäuern mit Salzsäure eingedampft, so resultierte das Hydrochlorid von 4-Chlorpiperidin (**14**) in 80% Ausbeute. Offenbar wird die N-C4-Bindung der protonierten Form des Bicyclus **1** leicht unter gleichzeitiger oder anschliessender Koordination von Chlorid-Ion an C4 gelöst. Mit Pikrinsäure oder Perchlorsäure entstanden nur undefinierte Zersetzungsprodukte.

In Gegenwart stark nucleophiler Reagentien führt der Ringschluss des Azetidins **13** nur zu Piperidin-Derivaten. So entsteht mit überschüssigem wässrigem Natriumhydroxid in guter Ausbeute 4-Hydroxypiperidin (**15**). Erfolgt der Ringschluss von **13** in abs. Äthanol in Gegenwart von überschüssigem Natriumäthoxid, so resultiert 4-Äthoxypiperidin (**16**) in über 80% Ausbeute. Letztere noch unbekannt Verbindung wurde zum Vergleich auf eindeutigen Wege wie im Anhang beschrieben hergestellt.

Da die direkte Umwandlung des Azetidins **13** in die 4-substituierten Piperidine **15** und **16** mechanistisch wenig plausibel erscheint<sup>4)</sup>, muss angenommen werden, dass sich der Bicyclus **1** durch eine normale Ringschluss-Reaktion bildet, aber unter katalytischer Wirkung von Hydroxyl- oder Äthoxyl-Ionen durch Wasser bzw. Äthanol zum entsprechenden Piperidin-Derivat **15** bzw. **16** geöffnet wird. Diese Ringöffnung wird durch nucleophilen Angriff des Lyat-Ions an C4 eingeleitet und durch Aufnahme eines Protons aus dem Lösungsmittel durch das Stickstoffatom gemäss **19** vollzogen.



Treibende Kraft dürfte die erhebliche Winkelspannung im Bicyclus **1** sein, welche bei der Ringöffnung zum Piperidin-Derivat nachlässt. Diese ungewöhnliche, sonst nur bei Dreiringen und bei Azetidinium-Salzen [4] zu beobachtende Reaktivität hat zur Folge, dass der Bicyclus **1** unter Ausschluss starker Säuren und Basen bzw. nucleophiler Reagentien hergestellt werden muss.

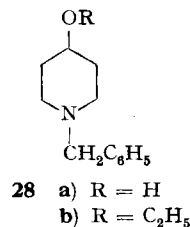
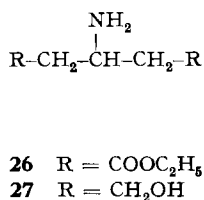
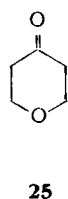
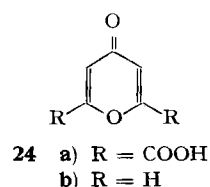
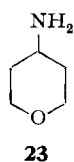
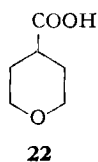
Der Bicyclus **1** erweist sich ferner als ungewöhnlich thermolabil. Wird nämlich eine äthanolische Lösung desselben destilliert, so enthält das Destillat eine Base, welche mit Salzsäure das Hydrochlorid des 1-Amino-3-buten (3-Butenylamin) (**18**) liefert. Der Bicyclus **1** fragmentiert sich somit bereits bei der Siedetemperatur des Äthanol unter Bildung der SCHIFF'schen Base **17**, welche mit verdünnter Salzsäure in das primäre Amin **18** und Formaldehyd gespalten wird. Ausser der Fragmentierung, welche nach 48stündigem Erhitzen unter Rückfluss beendet ist, tritt noch in geringem Masse Ringöffnung zu 4-Äthoxypiperidin (**16**) ein.

<sup>4)</sup> Eine Ringerweiterung des Azetidinringes in **13** zum Piperidinring entspricht einer sehr ungewöhnlichen 1,3-Verschiebung der N-C2-Bindung.

Die Fragmentierung des Bicyclus **1** zur SCHIFF'schen Base **17** entspricht der eingangs erwähnten thermischen Isomerisierung des Bicyclo[2.2.0]hexans (**7**) zum Hexa-1,5-dien (**9**) [6]. Die Beobachtung, dass sich der Bicyclus **1** bei weit tieferer Temperatur isomerisiert, lässt sich durch die um ca. 12% geringere Stärke der C–N-Bindung (72,8 Kcal/Mol [8]) im Vergleich zur C–C-Bindung (82,6 Kcal/Mol [8]) erklären. Zudem dürfte 1-Aza-bicyclo[2.2.0]hexan (**1**) wegen der geringeren Länge der C–N-Bindung gespannter sein als das isocyclische Analogon **7**, was ebenfalls zu dessen grösserer Reaktivität beitragen sollte. Ob die Fragmentierung über ein 1,4-Diradikal **20** verläuft oder ob es sich um eine einstufige Reaktion mit dem Übergangszustand **21** handelt, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht entschieden werden.

**Anhang.** – *Synthesen.* PRELOG *et al.* [2] bereiteten das 3-Amino-1,5-dibrom-pentan (**2**) durch SCHMIDT-Abbau von Tetrahydropyran-4-carbonsäure (**22**) zu 4-Amino-tetrahydropyran (**23**) und anschliessende Ringöffnung mit konz. Bromwasserstoffsäure. Da sowohl die Herstellung der Säure **22** nach GIBSON & JOHANSON [9] als auch der Abbau zum Amin **23** bei grösseren Ansätzen unbefriedigend verliefen, wurde letzteres auf folgendem neuem Wege bereitet.

Das aus Chelidonsäure (**24a**) [10] leicht zugängliche  $\gamma$ -Pyron (**24b**) [11] wurde nach BORSCHÉ [12] über Palladium-Kohle zu Tetrahydro- $\gamma$ -pyron (**25**) hydriert. Reduktive Aminierung über Nickel in Gegenwart von Ammoniak ergab in guter Ausbeute 4-Amino-tetrahydropyran (**23**), welches durch Erhitzen mit konz. Bromwasserstoffsäure in 3-Amino-1,5-dibrom-pentan (**2**) übergeführt wurde.



Einfacher erhältlich ist letztere Verbindung aus  $\beta$ -Aminoglutarsäureester (**26**) [13], welcher durch Anlagerung von Ammoniak an den leicht zugänglichen Glutaconsäure-diäthylester entsteht. Reduktion des Aminoesters **26** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das bisher unbekannte 3-Aminopentan-1,5-diol (**27**), welches durch Erhitzen mit konz. Bromwasserstoffsäure ebenfalls das gewünschte 3-Amino-1,5-dibrom-pentan (**2**) ergab.

Das zum Vergleich benötigte 4-Äthoxypiperidin (**16**) wurde aus dem bekannten 1-Benzyl-4-hydroxy-piperidin (**28a**) [14] hergestellt. Das mit Natriumhydrid bereitete Natriumsalz dieser Verbindung ergab bei der Umsetzung mit Äthyljodid 1-Benzyl-4-

äthoxy-piperidin (**28b**), welches durch Hydrierung über Palladium in 4-Äthoxypiperidin (**16**) überging.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 1^\circ$  bis  $200^\circ$ , darüber  $\pm 2^\circ$ .

**1. Synthesen.** –  $\beta$ -Aminoglutar säure-diäthylester (**26**). Nach der Vorschrift von FEUER & SWARTS [13] wurden aus 30 g Glutaconsäure-diäthylester durch Addition von Ammoniak in Äthanol 25,6 g (66%)  $\beta$ -Aminoglutar säure-diäthylester-hydrochlorid erhalten. Aus Isopropanol/Äther Smp. 83–84° (Lit. [13]: 62%, Smp. 83,5–84,5°). Der freie  $\beta$ -Aminoglutar säure-diäthylester siedet bei 91–92°/0,3 Torr.

3-Aminopentan-1,5-diol (**27**). In einen 300-ml-3-Halskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden zu 5 g (0,13 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Äther unter Rühren 10 g (0,049 Mol) frisch destillierter  $\beta$ -Aminoglutar säure-diäthylester (**26**) in 50 ml abs. Äther während 30 Minuten getropft und das Reaktionsgemisch weitere 30 Minuten gerührt. Anschliessend wurden 10 ml Wasser zugetropft, der gebildete graue Rückstand abfiltriert und mit Methylenchlorid kontinuierlich über Nacht extrahiert. Nach Entfernung des Methylenchlorides im Vakuum resultierten 5,2 g (90%) 3-Aminopentan-1,5-diol als zähflüssiges, hygroskopisches Öl. Sdp. 137–138°/0,2 Torr,  $n_D^{20} = 1,4895$ .

$C_8H_{13}O_2N$  (119,16) Ber. C 50,39 H 11,00% Gef. C 50,17 H 11,13%

3-Amino-1,5-dibrom-pentan-hydrobromid (2-Hydrobromid). 3 g 3-Aminopentan-1,5-diol wurden in 30 ml 66-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und im Bombenrohr 7 Std. auf 120° erwärmt. Nach dem Erkalten kristallisierte das Hydrobromid von **2** praktisch quantitativ in grossen, bräunlichen Kristallen aus. Letztere wurden auf einem Glasfilter abgesaugt, in Äthanol gelöst, die Lösung mit Aktivkohle aufgeköcht, heiss filtriert und die Kohle mit heissem Äthanol gewaschen. Nach Zugabe von Äther zum eingeeengten Filtrat schieden sich farblose, plättchenförmige Kristalle aus. Ausbeute 5,8 g (69%), Smp. 186–187° (Lit. [2]: 182–183°).

$C_5H_{13}NBr_3$  Ber. C 18,43 H 3,71 N 4,30 Br 73,56%  
(325,89) Gef. „ 18,73 „ 3,56 „ 4,29 „ 73,65%

Die freie Base **2**, welche durch Versetzen des Salzes mit Pottasche-Lösung und Extrahieren mit Äther isoliert wurde, polymerisierte sich sofort nach dem Entfernen des Äthers und war nicht wieder löslich.

$\gamma$ -Pyron (**24b**) wurde nach CORNUBERT & ROBINET [11] durch Erhitzen von Chelidonsäure (**24a**) [10] mit Kupferpulver auf 260°, jedoch ohne Verwendung von Bimsstein, in 90% Ausbeute hergestellt; Sdp. 98°/12 Torr (Lit. [11]: Sdp. 97°/13 Torr).

Tetrahydro- $\gamma$ -pyron (**25**). In Anlehnung an die Vorschrift von BORSCHÉ [12] wurde eine Lösung von 10 g frisch destilliertem  $\gamma$ -Pyron in 80 ml abs. Methanol über 1 g 10-proz. Palladium auf Aktivkohle unter normalen Bedingungen hydriert. Nach Aufnahme von etwas mehr als zwei Moläquiv.  $H_2$  (2–3 Std.) kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Hierauf wurde der Katalysator abfiltriert und das Methanol abdestilliert. Die anschliessende Fraktionierung unter vermindertem Druck lieferte 7,5 g (72%) Tetrahydro- $\gamma$ -pyron (**25**), Sdp. 64–65°/12 Torr (Lit. [12]: 71%, 67–69°/18 Torr). Der Nachlauf bestand aus 1,6 g 4-Hydroxy-tetrahydropyran.

4-Amino-tetrahydropyran-hydrochlorid (**23-Hydrochlorid**). In einer 500-ml-Hydrierbirne wurde die Lösung von 15 g frisch destilliertem Tetrahydro- $\gamma$ -pyron (**25**) in 200 ml abs. Äthanol mit RANEY-Nickel W7 (aus 15 g Legierung) versetzt und bei 0° mit Ammoniak-Gas gesättigt. Anschliessend wurde unter normalen Bedingungen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war wegen des Ammoniakdruckes über der Lösung schwer zu kontrollieren. Nach 12 Std. wurde die Reaktion abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und das Ammoniak durch Destillation eines Teils des Alkohols entfernt. Die restliche Lösung wurde mit HCl-Gas in Äther kongosauer gestellt und das Lösungsmittel bei 50°/12–15 Torr entfernt, wobei sich das Hydrochlorid von **23** als schwach gelber Kristallbrei ausschied. Dieser färbte sich bei 70–80° tief blaugrün und entfärbte sich beim Abkühlen auf Raumtemperatur. Aus Äthanol/Äther wurden 16 g (78%) farblose Kristalle erhalten,

welche die oben beschriebene Thermo­chromie nicht mehr zeigten. Smp. 218–219° (Lit. [2]: Smp. 218–219°). Die Überführung dieser Verbindung in 3-Amino-1,5-dibrom-pentan-hydrobromid erfolgte nach PRELOG *et al.* [2].

**4-Hydroxypiperidin (15).** 15 g (0,16 Mol) 4-Hydroxypyridin (FLUKA) wurden in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen 4-l-Dreihalskolben in 500 ml abs. Isoamylalkohol gelöst und im Ölbad auf 100° erhitzt. Unter Rühren wurden 120 g (5,2 Mol) Natrium in rascher Folge zugegeben. Als das Reaktionsgemisch zu erstarren begann, wurden weitere 500 ml abs. Isoamylalkohol portionenweise zugegeben und die Ölbadtemperatur auf 150° erhöht. Nachdem alles Natrium reagiert hatte (ca. 3 Std.), wurde das Gemisch abgekühlt, mit 300 ml Wasser versetzt und die konz. wässrige Natronlauge im Scheidetrichter abgetrennt. Aus der verbleibenden Isoamylalkohol-Lösung wurde das 4-Hydroxypiperidin dreimal mit je 100 ml 2*N* Salzsäure extrahiert und die vereinigten Extrakte bei 50°/12–15 Torr eingedampft. Das rohe Hydrochlorid wurde mit gesättigter Pottasche-Lösung versetzt und die Base viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Chloroforms bei 40°/12–15 Torr verblieben 12,5 g rohes 4-Hydroxypiperidin (15). Nach Destillation bei 112°/11 Torr, 11,4 g (69%), Smp. 87° (Lit. [15]: Sdp. 211–212°/745 Torr, Smp. 86–87°). – *Hydrochlorid*: Smp. 151–153° (Lit. [16]: Smp. 151–153°).

**4-Brompiperidin-hydrobromid (10a-Hydrobromid).** Die Herstellung erfolgte nach KOENIGS & NEUMANN [7] durch Erhitzen von 4-Hydroxypiperidin mit 66-proz. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr. Ausbeute 72%, Smp. 192–193° (Lit. [7]: Smp. 192–193°).

**4-Brom-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-hydrobromid (10b-Hydrobromid).** 5 g 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin [17] wurden in 100 ml 66-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und im Bombenrohr 14 Std. auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisierten 6 g Hydrobromid von **10b** aus, welches auf dem Glasfilter abgesaugt wurde. Durch Eindampfen konnten weitere 2,8 g isoliert werden. Ausbeute 8,8 g (89%). Aus Methanol/Äther grosse, farblose Nadeln, Smp. oberhalb 330°.

$C_9H_{19}NBr_2$  (301,08) Ber. C 35,90 H 6,36% Gef. C 36,16 H 6,56%

**2,2,6,6-Tetramethyl-Δ<sup>3,4</sup>-dehydropiperidin (12).** Zu einer Lösung von 10 g (64 mMol) 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin [17] in 100 ml abs. Benzol wurden unter Rühren 15 g (96 mMol) Thionylchlorid in 50 ml abs. Benzol während 15 Min. getropft. Nach 3 Std. Erhitzen unter Rückfluss wurde das rotbraune Gemisch im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, unter Eiskühlung mit gesättigter Pottasche-Lösung versetzt und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Die zurückbleibende, stark riechende Flüssigkeit wurde unter vermindertem Druck destilliert. Es resultierten 5,9 g (67%) 2,2,6,6-Tetramethyl-Δ<sup>3,4</sup>-dehydropiperidin (12) vom Sdp. 41–43°/14 Torr.  $\lambda_{max}$  (Film) 14,0  $\mu$  (*cis*-HC=CH-). – **12-Hydrochlorid**: Aus Isopropanol/Äther Smp. 308°.

$C_9H_{18}NCl$  (175,69) Ber. C 61,52 H 10,36% Gef. C 61,55 H 10,38%

**N-Benzyl-4-äthoxy-piperidin (28b).** In einem 300-ml-Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurde die Lösung von 10 g (0,052 Mol) N-Benzyl-4-hydroxy-piperidin (28a) [14] in 100 ml abs. Tetrahydrofuran unter Rühren mit 1,35 g (0,056 Mol) Natriumhydrid unter Rückfluss erhitzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr wahrnehmbar war (ca. 1 Std.). Dann wurden 9,3 g (0,06 Mol) Äthyljodid in 25 ml abs. Tetrahydrofuran während einer halben Stunde zugetropft. Nach weiterem 3stdg. Erhitzen unter Rückfluss wurde das Tetrahydrofuran abdestilliert und der Rückstand in Petroläther aufgenommen. Das anorganische Salz wurde abfiltriert und der Petroläther im Vakuum entfernt. Die verbleibende farblose Flüssigkeit wurde unter vermindertem Druck destilliert, wobei 9,6 g (89%) N-Benzyl-4-äthoxy-piperidin (28b) resultierten. Sdp. 154–156°/12 Torr.

$C_{14}H_{21}ON$  (219,32) Ber. C 76,66 H 9,65 N 6,39% Gef. C 76,68 H 9,81 N 6,44%

**4-Äthoxypiperidin (16).** 6 g N-Benzyl-4-äthoxy-piperidin (28b) wurden in 80 ml Feinsprit über 600 mg 10-proz. Palladium-Kohle ca. 14 Std. unter normalen Bedingungen hydriert, wobei ein Äquivalent  $H_2$  aufgenommen wurde. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung mit HCl-Gas in Äther kongosauer gestellt und der Alkohol bei 50°/12–15 Torr entfernt. Das kristalline Rohprodukt lieferte nach Kristallisation aus Isopropanol/Äther 4,0 g (84%) 4-Äthoxy-piperidin-hydrochlorid: farblose, hygroskopische Nadeln, Smp. 145–147°.

$C_7H_{16}ONCl$  (165,65) Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46% Gef. C 50,67 H 9,83 N 8,25%

*4-Äthoxyypiperidin* siedet bei 68°/12 Torr.

$C_7H_{15}ON$  (129,20) Ber. C 65,07 H 11,70% Gef. C 65,34 H 11,76%

**2. Reaktionen.** – *4-Brompiperidin (10a)*. Die aus einer Lösung von 5 g *4-Brompiperidin*-hydrobromid in wenig Wasser unter Eiskühlung mit Pottasche freigesetzte Base wurde mit Äther extrahiert und die Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers bei 20°/12–15 Torr wurde der Rückstand in 80 ml abs. Toluol gelöst und ca. 16 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei sich 2,4 g farblose Kristalle von *4-Brompiperidin*-hydrobromid ausschieden. Nach Rekristallisation aus Isopropanol/Äther, Smp. 192–193°; Misch-Smp. mit authentischem **10a**-Hydrobromid ohne Depression. Die in der Toluol-Lösung verbleibende Base wurde mit HBr-Gas in Äther als Hydrobromid ausgefällt. Es resultierten bräunliche Kristalle, die sich sofort an der Luft unter Dunkelbraunfärbung zersetzten. Das IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  zeigte starke Absorptionsbanden bei 5,95  $\mu$  ( $\text{>N}^{\oplus}\text{C}^{\ominus}$ ) sowie 6,1 und 10,85  $\mu$  ( $-\text{HC}=\text{CH}_2$ ). Es muss sich somit um das *Carbimonium-Salz 11a* handeln, das jedoch nicht kristallisiert werden konnte.

*4-Brom-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (10b)*. Die aus einer wässrigen Lösung von *4-Brom-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin*-hydrobromid wie oben erhaltene Base **10b** wurde in Toluol ca. 16 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle wurden aus Methanol/Äther kristallisiert und waren identisch mit dem Hydrobromid der Ausgangssubstanz **10b**. Smp. oberhalb 330°. Die im Toluol verbleibende Base ergab nach analoger Behandlung mit HBr-Gas in Äther einen braunen, an der Luft zerfliessenden Kristallbrei. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigte wie oben Absorptionsbanden bei 5,95  $\mu$  ( $\text{>N}^{\oplus}\text{C}^{\ominus}$ ) sowie 6,1 und 10,9  $\mu$  ( $\text{>C}=\text{CH}_2$ ), welche für das *Carbimonium-Salz 11b* sprechen. Kristallisationsversuche führten nicht zu einer einheitlichen Verbindung.

*Hydrobromid von 4-Brom-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (10b)*. 1,8 g Hydrobromid von **10b** wurden im Reagenzglas so lange erhitzt, bis unter Schmelzen der Substanz eine heftige Bromwasserstoffentwicklung eintrat. Anschliessend wurde das erkaltete Reaktionsgemisch in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung filtriert und das Filtrat mit Äther versetzt. Dabei kristallisierten 1,1 g (84%) *Hydrobromid von 2,2,6,6-Tetramethyl- $\Delta^{3,4}$ -dehydropiperidin (12)*, Smp. oberhalb 300°, welches mit einer authentischen Probe identisch war. Aus der Mutterlauge wurde durch Zugabe von Petroläther 0,8 g (6%) eines mit **12** isomeren *Hydrobromids* isoliert. Aus Methylenchlorid/Petroläther Smp. 158–162°.

$C_9H_{18}NBr$  (220,16) Ber. C 49,10 H 8,24% Gef. C 49,20 H 8,37%

Auf Grund des NMR.-Spektrums dieses Hydrobromids kann eine bicyclische Struktur ausgeschlossen werden.

*Bildung von 2-(2-Bromäthyl)-azetidin-hydrobromid (13-Hydrobromid)*. 5 g 3-Amino-1,5-dibrompentan-hydrobromid (**2-Hydrobromid**) wurden in einem Scheidetrichter in möglichst wenig Wasser gelöst, die Lösung mit 200 ml Äther überschichtet und unter Schütteln mit Pottasche versetzt. Die Ätherschicht wurde sofort abgetrennt und möglichst schnell zu 1 l Äthanol unter Umrühren gegeben. Die alkoholische Lösung, welche stark basisch reagierte (Universalindikator-Papier), wurde auf 30–35° erwärmt, bis sie neutral reagierte (ca. 10 Std.). Danach wurde das Lösungsmittel bei 50°/12–15 Torr entfernt. Das zurückbleibende farblose Hydrobromid von **2-(2-Bromäthyl)-azetidin (13)**, welches nicht kristallin erhalten werden konnte, lässt sich unter Feuchtigkeitsabschluss aufbewahren.

*Pikrat von 13*. Die Lösung des obigen rohen **13-Hydrobromids** in wenig Wasser wurde mit Äther überschichtet und unter Eiskühlung und Schütteln mit Pottasche versetzt. Die sofort abgetrennte Ätherschicht wurde mit einem geringen Überschuss einer Lösung von Pikrinsäure in Methylenchlorid versetzt, wobei sich ein gelber, kristalliner Niederschlag ausschied. Nach dem Filtrieren und Kristallisieren aus Methylenchlorid/Äther wurde in 90–95% Ausbeute das Pikrat vom Smp. 107–108° erhalten.

$C_{11}H_{13}O_7N_4Br$  Ber. C 33,56 H 3,33 N 14,30 Br 20,33%  
(393,16) Gef. „ 33,55 „ 3,43 „ 14,27 „ 20,58%

**3. Reaktionen von 2-(2-Bromäthyl)-azetidin (13).** – a) *4-Chlorpiperidin (14)*. In einem mit Rückflusskühler und zwei Tropftrichtern versehenen 1-l-Dreihalskolben wurden 200 ml abs. Äthanol auf 70° erwärmt. Während 5 Std. wurden unter Rühren gleichzeitig eine Lösung von rohem **2-(2-Bromäthyl)-azetidin-hydrobromid** (hergestellt aus 2,5 g (7,7 mMol) **2-Hydrobromid**) in



200 ml abs. Äthanol und eine Lösung von 0,35 g (15 mMol) Natrium in 200 ml abs. Äthanol zugeotropft. Die Zugabe erfolgte in der Weise, dass nie ein Überschuss an Natriumäthoxid vorlag. Nach beendeter Zugabe wurde eine weitere Stunde auf 70° erwärmt.

Die Lösung wurde hierauf abgekühlt und nach Ansäuern mit 2 ml konz. Salzsäure der Alkohol bei 40–50°/12–15 Torr völlig entfernt. Der farblose Rückstand wurde viermal mit je 30 ml Methylchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden filtriert und im Vakuum eingedampft: 0,95 g (80%) rohes 4-Chlorpiperidin-hydrochlorid, dessen IR.-Spektrum mit demjenigen von authentischem Material identisch war. Aus Isopropanol/Äther Smp. 200–201°; Misch-Smp. mit authentischem, aus 4-Hydroxypiperidin und konz. Salzsäure bei 140° hergestelltem Hydrochlorid von **14**<sup>5)</sup> (Smp. 200–201°) ohne Depression.

b) *4-Hydroxypiperidin* (**15**). In einem mit Rückflusskühler und Tropftrichter versehenen 1-l-Dreihalskolben wurden unter Stickstoff in 400 ml bidestilliertem, CO<sub>2</sub>-freiem Wasser 0,32 g (8 mMol) Natriumhydroxid gelöst und auf 60° erwärmt. Zu dieser Lösung wurde unter Rühren das aus 1,25 g (3,8 mMol) Hydrobromid von 3-Amino-1,5-dibrompentan (**2**) hergestellte rohe 2-(2-Bromäthyl)-azetidin-hydrobromid (**13**-Hydrobromid), gelöst in 200 ml des wie oben gereinigten Wassers, innert 4 Std. getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung eine Stunde auf 60° erwärmt, danach abgekühlt, mit 0,5 ml konz. Salzsäure angesäuert und das Wasser bei 50°/12–15 Torr vollständig entfernt. Der Rückstand wurde dreimal mit je 30 ml Isopropanol extrahiert, die vereinigten Extrakte filtriert und das Isopropanol bei 50°/12–15 Torr eingedampft. Es resultierten 0,31 g (59%) rohes, hygroskopisches 4-Hydroxypiperidin-hydrochlorid (**15**-Hydrochlorid). Nach Umkristallisation aus Isopropanol/Äther Smp. 148–151° (Lit. [16]: Smp. 151–153°). Die Substanz war auf Grund von Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit authentischem Hydrochlorid von **15** identisch.

Die Umsetzung von 2-(2-Bromäthyl)-azetidin-hydrobromid aus 1,25 g (3,8 mMol) 3-Amino-1,5-dibrom-pentan-hydrobromid mit 8 mMol wässriger Natronlauge und unter allmählichem Zusatz von weiteren 4 mMol NaOH lieferte nach der oben beschriebenen Aufarbeitung 0,355 g (68%) rohes 4-Hydroxypiperidin-hydrochlorid (**15**-Hydrochlorid) vom Smp. 118–124°. Nach Umkristallisation aus Isopropanol/Äther Smp. 149–151°.

c) *4-Äthoxypiperidin* (**16**). In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden in 500 ml abs. Äthanol 0,23 g (0,01 Mol) Natrium gelöst und die Lösung auf 70° erwärmt. Hierzu wurde unter Rühren eine Lösung des rohen Hydrobromids von 2-(2-Bromäthyl)-azetidin (**13**), hergestellt aus 1,25 g (0,0038 Mol) 3-Amino-1,5-dibrompentan-hydrobromid (**2**-Hydrobromid), in 200 ml abs. Äthanol während 5 Std. getropft. Die Lösung wurde noch eine Stunde auf 70° erwärmt, nach dem Abkühlen mit 1,5 ml konz. HCl angesäuert und bei 40–50°/12–15 Torr eingedampft. Der farblose Rückstand wurde mit gesättigter Pottasche-Lösung versetzt und die Base mehrmals mit Pentan ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Pentanextrakten wurde die Base mit HCl-Gas in Äther als Hydrochlorid ausgefällt und das Pentan im Vakuum entfernt. Es resultierten 0,56 g (88%) rohes, farbloses *4-Äthoxypiperidin-hydrochlorid*, dessen IR.-Spektrum mit dem von authentischem 4-Äthoxypiperidin-hydrochlorid identisch war. Nach Rekristallisation aus Isopropanol/Äther resultierten 0,41 g, Smp. 145–147°; Misch-Smp. mit authentischem 4-Äthoxypiperidin-hydrochlorid ohne Depression.

d) *Fragmentierung von 1-Aza-bicyclo[2,2,0]hexan* (**1**). 2-(2-Bromäthyl)-azetidinium-hydrobromid (**13**-Hydrobromid) wurde wie unter a) unter Vermeidung eines Überschusses an Natriumäthoxid in abs. Äthanol zum Bicyclus **1** ringgeschlossen. Nach 10stdg. Erhitzen der Lösung unter Rückfluss wurde ein Teil der Lösung abdestilliert und das Destillat nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende kristalline, aber sehr hygroskopische *Hydrochlorid von 1-Amino-3-buten* (**18**) schmolz nach Kristallisation aus Isopropanol/Äther bei 175–176° und war mit einer durch Hydrolyse von 4-Chlorpiperidin erhaltenen Probe identisch<sup>6)</sup>.  $\lambda_{max}$  (KBr) 6,10 und 10,90  $\mu$  (–CH=CH<sub>2</sub>).

C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NCl (107,59) Ber. C 44,66 H 9,37% Gef. C 44,47 H 9,66%

Nach ca. 2tägigem Erhitzen ging beim Destillieren der äthanolischen Reaktionslösung keine Base mehr über. Die Lösung wurde nach dem Ansäuern mit konz. HCl eingedampft und der bräun-

<sup>5)</sup> Unveröffentlichte Versuche.

<sup>6)</sup> Vgl. eine folgende Mitteilung. 1-Amino-3-buten ist kürzlich von RENK & ROBERTS [18] beschrieben worden.

liche Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert. Das IR.-Spektrum der eingeeengten Lösung zeigte keine Banden von 4-Chlorpiperidin-hydrochlorid. Hingegen waren die charakteristischen Banden von 4-Äthoxypiperidin-hydrochlorid bei 9,1 und 9,4  $\mu$  ( $\text{>CH-O-CH}_2\text{-}$ ) vorhanden.

In einem analogen Versuch wurde 2-(2-Bromäthyl)-azetidinium-hydrobromid (aus 2,5 g (7,7 mMol) **2**-Hydrobromid) mit Natriumäthoxid in abs. Äthanol ringgeschlossen und die Reaktionslösung 40 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Ansäuern mit 5 ml 2N Salzsäure wurde bei 40°/14 Torr eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml Wasser in einen Dreihalskolben mit Rückflusskühler übergeführt, mit NaOH eben alkalisch gestellt und die Lösung im Laufe von 4 Std. portionenweise mit total 4 g (20 mMol) *p*-Toluolsulfochlorid und 2,4 g (60 mMol) Natriumhydroxid bei 50° unter starkem Rühren versetzt. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und das ausgeschiedene zähflüssige Gemisch des mono- und di-*p*-Toluolsulfonyl-Derivates des 1-Amino-3-butens (**18**) über Watte abfiltriert. Das Gemisch wurde in 80 ml Äther gelöst und die Lösung zur Abtrennung des Monotosylamids mit 10 ml 20% Natronlauge extrahiert. Die gewaschene und über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknete Ätherlösung lieferte durch Eindampfen 1,78 g (62%) *N*-(3-Butenyl)-bis-*p*-toluolsulfonamid, welches nicht kristallisierte. Zur Identifizierung wurde es in 50 ml Äthanol über 150 mg 10-proz. Palladium-Kohle hydriert, wobei 1 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen wurde. Filtrieren und Eindampfen ergab 1,62 g rohes *N*-Butyl-bis-*p*-toluolsulfonamid. Aus Methanol-Wasser Smp. 86–87°. Die Substanz war mit einer aus *n*-Butylamin durch analoge Tosylierung erhaltenen Probe identisch.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NS}$  (381,49) Ber. C 56,68 H 6,08% Gef. C 56,93 H 6,09%

Obiger Natronlauge-Extrakt wurde mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die gewaschenen und getrockneten Ätherextrakte ergaben beim Eindampfen 0,11 g (6%) *N*-(3-Butenyl)-*p*-toluolsulfonamid als farbloses Öl, welches wie oben hydriert wurde. Das erhaltene *N*-Butyl-*p*-toluolsulfonamid vom Smp. 39–42° war nach Smp. und IR.-Spektrum mit einer authentischen, aus Methanol/Wasser kristallisierten Probe vom Smp. 42–43° identisch.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$  (227,31) Ber. C 58,13 H 7,54% Gef. C 58,32 H 7,67%

**4. Kinetische Messungen.** – Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante erster Ordnung des Bromids und Pikrats von **13** in 80% Äthanol wurde konduktometrisch in der früher beschriebenen Weise [19] bestimmt. Die Messungen erfolgten in 0,02M Lösung in Gegenwart von 3 Moläquiv. Triäthylamin bei 60,0°.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN ausgeführt.

#### SUMMARY

1-Aza-bicyclo[2.2.0]hexane (**1**) is formed in a unimolecular reaction from 2-(2-bromoethyl)-azetidene (**13**) in aqueous or alcoholic medium. Thermal instability and high reactivity have, however, so far precluded its isolation. Hydrochloric acid, aqueous sodium hydroxide and ethanolic sodium ethoxide convert the bicyclic amine **1** into 4-chloro-, 4-hydroxy- and 4-ethoxy-piperidine, (**14**), (**15**) and (**16**), respectively. Upon heating in solution to ca. 80° it undergoes fragmentation to *N*-methylene-3-butenylamine (**17**). This unusual reactivity is ascribed to strain and to concomitant weakening of the N-C4 bond in the bicyclic amine **1**.

Institut für Organische Chemie,  
Universität Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 10. Mitteilung: C. A. GROB & W. SCHWARZ, *Helv.* **47**, 1870 (1964).
- [2] V. PRELOG, E. CERKOVNIKOV & G. USTRICEV, *Liebigs Ann. Chem.* **535**, 37 (1938).
- [3] I. N. NAZAROV, N. S. POSTAKOV, N. N. MIKHELVA & N. A. TRADKINA, *Ž. obšč. Chim.* **29**, 2609 (1959).
- [4] S. A. BALLARD & D. S. MELSTROM in R. C. ELDERFIELD «Heterocyclic Compounds», Vol. 1 (1950), S. 78; C. C. HOWARD & W. MARCKWALD, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **32**, 2031 (1899); C. MANNICH & G. BAUMGARTEN, *ibid.* **70**, 210 (1937).

- [5] C. A. GROB, *Gazz. chim. ital.* **92**, 902 (1962); Dissertation R. FANKHAUSER, Basel 1960, sowie V. KRASNOBAJEV, Basel 1964.
- [6] S. CREMER & R. SRINIVASAN, *Tetrahedron Letters* **21**, 24 (1960); S. G. COHEN & R. ZAND, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 586 (1962); C. E. GRIFFIN, N. F. HEFFINGER & B. L. SHAPIRO, *ibid.* **85**, 2683 (1963); C. STEEL, R. ZAND, P. HURWITZ & S. G. COHEN, *ibid.* **86**, 679 (1964).
- [7] E. KOENIGS & L. NEUMANN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **48**, 961 (1915).
- [8] T. L. COTTRELL, «The Strengths of Chemical Bonds», Butterworths, London 1958.
- [9] CH. S. GIBSON & J. D. A. JOHANSON, *J. chem. Soc.* **1930**, 2525.
- [10] *Organic Syntheses*, Vol. II, 126 (1943).
- [11] R. CORNUBERT & P. ROBINET, *Bull. Soc. chim. France* [4] **53**, 565 (1933).
- [12] W. BORSCHKE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **48**, 683 (1915).
- [13] H. FEUER & W. A. SWARTS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5427 (1955).
- [14] J. LEVY & G. A. BERNOTSKY, US Patent 2776293; vgl. *Chem. Abstr.* **51**, 9711 (1957).
- [15] B. EMMERT & W. DORN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **48**, 688 (1915).
- [16] S. M. McELVAIN & R. E. McMAHON, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 901 (1949).
- [17] W. B. LUTZ & S. LAZARUS, *J. org. Chemistry* **27**, 1695 (1962).
- [18] E. RENK & J. D. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 878 (1961).
- [19] C.A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, *Helv.* **46**, 1190 (1963).

## 242. 4,5-Dihalogen-O-acetylindoxyle

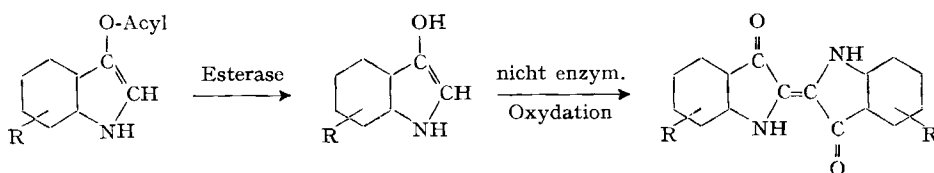
von Ed. Kambli

(24. IX. 64)

### Einleitung

In Publikationen von BARNETT & SELIGMAN [1]<sup>1)</sup> sowie von HOLT & WITHERS [2] wurde erstmals gezeigt, dass man in Zellen tierischer Gewebe Esteraseaktivität mit Hilfe indigoider Farbstoffe histologisch nachweisen kann: Man bietet den esterspaltenden Enzymen einen Ester an, dessen freigelegte alkoholische Komponente durch nichtenzymatische Farbstoffbildung nachweisbar ist. Der histochemischen Enzymforschung ist dadurch ein wichtiges Gebiet erschlossen worden, das insbesondere auch durch PEARSE [3] und seine Mitarbeiter ausgebaut wurde.

Unter den bisher zu diesem Zweck in Betracht gezogenen «Substraten» erwiesen sich insbesondere O-acylierte Indoxyle als gut geeignet, die bei dem eben erwähnten Reaktionsablauf in indigoide Farbstoffe übergehen:



Zwecks möglichst präziser Lokalisierung der Esteraseaktivität müssen die Farbstoff-Vorstufen gewisse Bedingungen erfüllen, vor allem hinsichtlich Löslichkeit bzw.

<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2163.