

# Einwirkung von Kaliumcyanid auf Jodmethylate von Acetylen- Mannich-Basen

2. Mitt. über Acetylen-derivate<sup>1</sup>

Von

K. Schlögl und Kh. Orgler

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 16. März 1959)

Die Umsetzung von quartären Salzen (Jodmethylaten) des 1-Dimethylamino-heptins-(2) bzw. -octins-(2) (II, III), die aus den entsprechenden Alkinen Hexin-(1) bzw. Heptin-(1) durch eine Mannich-Reaktion glatt zugänglich sind, mit Kaliumcyanid führt nicht unter bloßem Austausch der Trimethylamino-gruppe gegen CN zu den erwarteten Acetylenitrilen ( $\text{RC}\equiv\text{CCH}_2\text{-CN}$ , VII), sondern unter Isomerisierung und Aufnahme von insgesamt drei CN-Gruppen (nach Verseifung) zur Heptan- (Octan-) tricarbonsäure-(2,3,4) (XX). Die Konstitution dieser Säuren wurde durch Synthese gesichert und einige ihrer Umwandlungen studiert. Das 1-Cyan-octin-(2) (VII) hingegen liefert bei der Behandlung mit Cyanid die Octan-tricarbonsäure-(1,2,3). Der wahrscheinliche Mechanismus dieser Reaktionen wird kurz diskutiert.

Werden tertiäre Amine des allgemeinen Typs  $\text{Z-CH}_2\text{-NR}_1\text{R}_2$  oder quartäre Ammoniumsalze  $\text{Z-CH}_2\text{-}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{X}^-$  mit Verbindungen umgesetzt, die aktivierte  $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_2$ - oder  $\text{CH}$ -Gruppen besitzen, so erfolgt C-Alkylierung unter Abspaltung des Stickstoffs als  $\text{NHR}_1\text{R}_2$  bzw.  $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ <sup>2</sup>.



Diese Alkylierung folgt einem Eliminierungs-Additionsmechanismus, wenn die Stickstoffbase am  $\beta$ -C-Atom (im Rest Z) noch labilen Wasserstoff besitzt, im anderen Falle ist die Reaktion als Substitutionsvorgang aufzu-

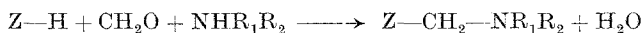
<sup>1</sup> 1. Mitt.: K. Schlögl, Mh. Chem. **89**, 377 (1958).

<sup>2</sup> J. H. Brewster und E. L. Eliel, Org. React. **VII**, 99 (1953).

fassen. Voraussetzung ist jedoch, daß das intermediär auftretende Carbeniumion  $Z-CH_2^+$  resonanzstabilisiert ist.

Eine Zusammenfassung über die Arbeiten auf diesem Gebiet gibt *Hellmann*<sup>3</sup>.

Stickstoffbasen des oben erwähnten Typs sind besonders leicht durch die Mannich-Reaktion zugänglich.

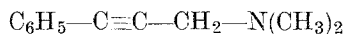


Verbindungen mit endständiger C—C-Dreifachbindung, also Acetylene des Typs  $R-C\equiv CH$ , besitzen ein saures H-Atom und sind ebenfalls der Mannich-Reaktion zugänglich<sup>4-9</sup>. Dies legte die Möglichkeit nahe, auch mit solchen leicht erhältlichen Acetylen-Mannich-Basen bzw. mit ihren quartären Salzen C-Alkylierungen ausführen zu können, was uns auch im Hinblick auf frühere Arbeiten<sup>1</sup> von Interesse schien.

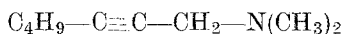
Dort waren alkinylsubstituierte Formaminomalonestere durch Umsetzung der nicht immer leicht erhältlichen Halogenide  $RC\equiv C\cdot CH_2Hal$  mit Na-Formaminomalonestern dargestellt worden, und der Ersatz solcher Halogenide durch die quartären Mannich-Basen schien manche Vorteile zu besitzen. Aber auch in anderen Fällen schien sich ein eleganter Weg zur Einführung einer C—C-Dreifachbindung in Verbindungen der verschiedensten Stoffklassen zu bieten, da ja sowohl der Rest Z der Mannich-Base als auch die zu alkylierende Substanz weitgehend variiert werden können.

Wenn auch unter den gewählten Versuchsbedingungen bisher eine solche glatte C-Alkylierung unter Erhalt der Dreifachbindung nicht erreicht werden konnte, ergaben sich doch unerwartete interessante Ergebnisse, über die im folgenden berichtet werden soll.

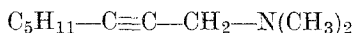
Als alkylierende Komponenten wählten wir die aus Phenylacetylen, n-Hexin oder n-Heptin einerseits sowie Formaldehyd und Dimethylamin andererseits leicht erhältlichen Mannich-Basen 1-Phenyl-3-dimethylaminopropin-(1) (I)<sup>4</sup>, 1-Dimethylamino-heptin-(2) (II)<sup>8</sup> und 1-Dimethylaminooctin-(2) (III)<sup>9</sup> bzw. deren Jodmethylate.



I



II



III

<sup>3</sup> H. Hellmann, *Angew. Chem.* **65**, 473 (1953).

<sup>4</sup> C. Mannich und Fu Tsong Chang, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 418 (1933).

<sup>5</sup> D. D. Coffman, *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1978 (1935).

<sup>6</sup> E. R. H. Jones, I. Marszak und H. Bader, *J. Chem. Soc. [London]* **1947**, 1578.

<sup>7</sup> J. D. Rose und B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. [London]* **1949**, 782.

<sup>8</sup> I. Marszak und A. Marszak-Fleury, *Bull. soc. chim. France* **1950**, 1305.

<sup>9</sup> I. Marszak et al., *Mém. Services chim. état* **36**, 301—308 (1951); *Chem. Abstr.* **48**, 8725 (1954).

Als Reaktionspartner wurden Na-Malonester, Na-Formaminomalonester und Kaliumcyanid verwendet. Die Umsetzung wurde bei Kaliumcyanid in 70proz. Äthanol, sonst in absol. Alkohol im Stickstoffstrom auf dem siedenden Wasserbad ausgeführt. Der Verlauf der Reaktion konnte dabei durch Auffangen des entwickelten Trimethylamins in vorgelegter Schwefelsäure und Titration nach bestimmten Zeitintervallen verfolgt werden. Beim Malonester war nach 6stdg. Erhitzen keine Base nachzuweisen, mit Formaminomalonester hatten sich nach 24 Stdn. nur ca. 10% der berechneten Menge Trimethylamin entwickelt, worauf die Reaktion zum Stillstand kam, während bei der Umsetzung mit Kaliumcyanid im Verlauf von 24 Stdn. ca. 2,5 Mol Base pro Mol Jodmethylat frei wurden. Auf Grund dieser Ergebnisse wurden nur die Umsetzungen mit  $\text{CN}^-$  im Detail untersucht. Man sollte ja damit imstande sein, zu Acetylnitrilen ( $\text{RC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CN}$ ) und Alkin-carbonsäuren zu gelangen. Bei einem Blindversuch (Kochen einer wäßrig-alkohol. KCN-Lösung gleicher Konzentration) entstanden ebenfalls deutliche Mengen Ammoniak (ca. 0,5 Mol). Wenn man dies in Korrektur setzt, so betrug die durch die eigentliche Reaktion frei gewordene Basenmenge noch ca. 2 Äquivalente. Dies ließ sich dahingehend deuten, daß das primär entstandene Nitril zur Säure verseift wurde und damit zusätzlich zum Trimethylamin Ammoniak entwickelte.

In einem anderen Versuch wurden die bei der Alkylierung von KCN frei gewordenen Basen durch Auffangen in Salzsäure als Hydrochloride isoliert. Diese konnten mit Chloroform getrennt<sup>10</sup> und über die Pikrate als Ammoniak und Trimethylamin identifiziert werden. Auf Grund dieser Analyse bestanden die oben erwähnten 2 Mol Base zu ca. 40% aus Trimethylamin und zu ca. 60% aus Ammoniak.

Die Alkylierung von  $\text{CN}^-$  wurde mit den Jodmethylaten der drei erwähnten Mannich-Basen (I, II, III) ausgeführt. In allen Fällen entwickelte sich Trimethylamin und Ammoniak in der Gesamtmenge von ca. 2 Mol, jedoch lieferten bei der Aufarbeitung nur die aliphatischen Alkine (II, III) brauchbare Ausbeuten an destillierbarem Rohprodukt, während bei der aromatischen Mannich-Base (I) weitgehende Verharzung eintrat. Dies war auch dann der Fall, wenn das quartäre Ammoniumsalz erst in der Reaktionslösung (bestehend aus  $\text{KCN} + \text{I}$  in wäßrigem Äthanol) durch Zutropfen von Dimethylsulfat erzeugt wurde.

Das rohe Reaktionsgemisch wurde jeweils in eine saure und eine neutrale Fraktion zerlegt, die sich durch Destillation im Kugelrohr weiter auftrennen und reinigen ließen. Wie erwähnt, war die Ausbeute an destillierbarer Substanz im Falle des Phenylacetylens sehr gering, so daß die weiteren Untersuchungen nur mehr mit den aliphatischen Verbindungen

<sup>10</sup> H. Franzen und A. Schneider, Biochem. Z. **116**, 195 (1921).

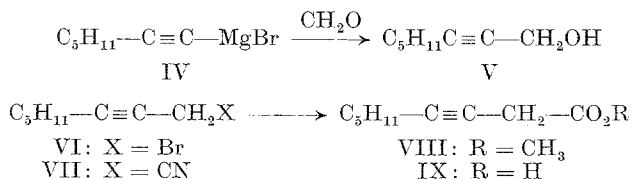
(II, III) erfolgten. Da sich diese bei allen Versuchen völlig analog verhielten, seien die weiteren Ausführungen auf die Produkte beschränkt, die sich vom Dimethylaminooctin (III) ableiten.

Das Rohprodukt aus der Umsetzung dieser Mannich-Base mit Kaliumcyanid ließ sich im wesentlichen in zwei verschiedene Substanzen auftrennen: Eine neutrale, tiefersiedende, leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit und als saure Fraktion ein hochviskoses, farbloses Öl, das erst im Hochvakuum bei 150—160° destillierte.

Die neutrale Substanz, deren Untersuchung noch im Gange ist, stellt mengenmäßig ein Nebenprodukt dar. Sie enthält keinen Stickstoff und keine  $C\equiv C$ - oder  $C=C$ -Bindung (IR-Spektrum, Hydrierung mit  $Pd-C/H_2$ ), nimmt jedoch bei der energischen Hydrierung mit Platinoxid noch ca. 2 Mol Wasserstoff auf. Es dürfte sich um ein Di- $\gamma$ -lacton handeln (IR!), das hydrogenolytisch zu einer Dicarbonsäure aufgespalten wird.

Daß die saure, höhersiedende Fraktion nicht die erwartete Octincarbonensäure (IX) sein konnte, ergab sich schon aus ihren Eigenschaften: Sie enthielt 4,5% Stickstoff und nahm auch unter energischen Bedingungen bei der Hydrierung keinen Wasserstoff auf. Es war also bei der Umsetzung die Dreifachbindung abgesättigt worden.

Außerdem wurde die Octin-(2)-carbonsäure-(1) (IX) auf dem skizzierten Weg in Analogie zur Synthese ähnlicher Acetylcarbonensäuren (*Newman* und *Wotiz*<sup>11</sup>) dargestellt: Aus der Grignard-Verbindung des Heptins-(1) (IV) wurde mit Formaldehyd der entsprechende Alkohol (V) erhalten, aus diesem mit Phosphortribromid das Bromid (VI) gewonnen und dieses mit Kupfercyanid zum Nitril (VII) umgesetzt. Das Nitril wurde über den Ester (VIII) verseift und die Octincarbonensäure (IX) durch katalyt. Hydrierung zur Pelargonensäure und als p-Br-Phenacylester vom Schmp. 92° identifiziert.



Wertvolle Aufschlüsse über die Natur aller in dieser Arbeit auftretenden Säuren gab die Papierchromatographie.

Entwickelt wurde hierbei absteigend auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 a mit einem homogenen Gemisch aus Butanol-Äthanol-konz. wäbr. Ammoniak-Wasser (4:4:3:1 Vol.). Zum Nachweis der Säuren erwies sich auch hier wieder die Fluoreszenzlöschung einer verd. Methylumbelliferonlösung als sehr geeignet<sup>12</sup>, wobei die Säuren im UV als dunkle Flecken auf hellblau fluoreszierendem Grund erscheinen.

<sup>11</sup> *M. S. Newman* und *J. H. Wotiz*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 1292 (1949).

<sup>12</sup> *A. Siegel* und *K. Schlögl*, *Mikrochem.* **40**, 383 (1953).

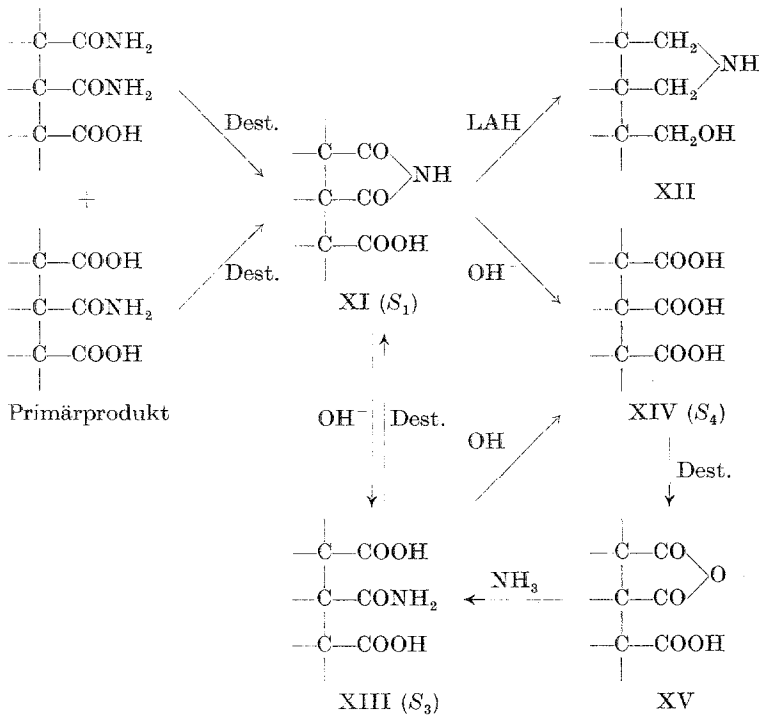
Am Papierchromatogramm zeigte die erwähnte saure Fraktion drei Flecken mit deutlich verschiedenen  $R_f$ -Werten. Kurz seien diese drei Säuren im folgenden als  $S_1$  ( $R_f = 0,62$ ),  $S_3$  ( $R_f = 0,40$ ) und  $S_4$  ( $R_f = 0,32$ ) bezeichnet. Nach der Intensität der Flecken zu schließen, enthielt die rohe Säure  $S_1$  als Hauptmenge. Wegen der deutlichen Verschiedenheit der  $R_f$ -Werte gelang es glatt,  $S_1$  durch Chromatographie an einer Cellulosesäule mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wie bei der Papierchromatographie abzutrennen und rein zu gewinnen.

Mit dieser chromatographisch reinen, aber nicht kristallisierten Substanz wurden nun folgende Ergebnisse erhalten: Titration mit 0,1 n Natronlauge gegen Phenolphthalein ergab das Äquivalentgewicht 200—210 (sehr unscharfer Umschlag), gegen Thymolphthalein 135 (unscharf). Mit Diazomethan wurde der Methylester dargestellt. Eine Molekulargewichtsbestimmung dieses Esters nach *Rast* lieferte Werte von 230—240. Methoxylbestimmung nach *Zeisel* ergab 13,2%  $\text{OCH}_3$ , was einem Äquivalentgewicht von 235 entspricht. Mit Hydrazinhydrat wurde aus dem Ester ein festes Hydrazid erhalten, das sich jedoch nicht reinigen ließ, einen unscharfen Schmelzpunkt besaß und für eine Identifizierung wenig geeignet schien.

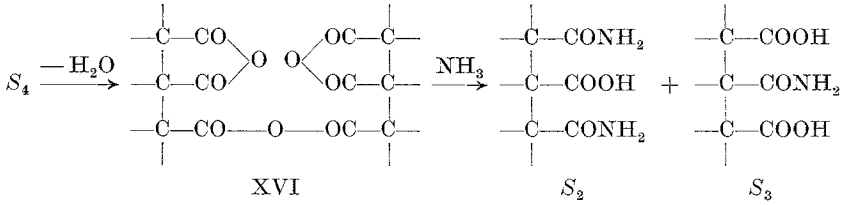
Wenn  $S_1$  mit ca. 3 n Lauge erhitzt wurde, entwickelte sich Ammoniak in einer Menge, die etwa dem vorhandenen N-Gehalt (4,5%) entsprach. Diese Verseifung wurde papierchromatographisch verfolgt und dabei zeigte sich ein allmählicher Übergang von  $S_1$  über  $S_3$  nach  $S_4$ , bis nach 40 Stdn. nur mehr reines  $S_4$  vorlag. Im präparativen Maßstab konnte dann auf diese Weise  $S_4$  kristallisiert erhalten werden; Schmp.  $181^\circ$ . Das Äquivalentgewicht (82,5) sowie der Methoxylgehalt (31,9%) eines Methyl-esters (Diazomethan) zusammen mit dem Molekulargewicht dieses Methyl-esters (260—270) legten den Schluß nahe, daß es sich bei  $S_4$  um eine Tricarbonsäure handelte. Destillation dieser Säure im Hochvakuum (ebenso wie Erhitzen mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid) führten zu einem cyclischen, fünfgliedrigen Anhydrid (IR!), das im Papierchromatogramm mit  $S_3$  identisch war. Damit mußten sich zumindest zwei der drei Carboxylgruppen an benachbarten C-Atomen befinden, also als substituierte Bernsteinsäure vorliegen.

In  $S_1$ , das ja ein sekundäres Umwandlungsprodukt darstellte, da bei der Aufarbeitung das Rohprodukt stets destilliert wurde, lag wahrscheinlich ein cyclisches Imid (Imidomonocarbonsäure XI) vor, das aus dem Primärprodukt, einer Amido-carbonsäure, durch die Destillation entstanden war. Die saure NH-Gruppe des Imids ist für den schleppenden Umschlag bei der Titration verantwortlich. Tatsächlich konnte auch aus  $S_1$  mit Lithiumaluminiumhydrid eine Base (XII) erhalten werden, von der sich zwar kein kristallisiertes Derivat gewinnen ließ, deren Analysendaten aber den Erwartungen entsprachen.

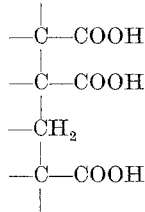
Es schien nun sicher, daß bei der Umsetzung des Jodmethylates der Acetylen-Mannich-Base mit  $\text{CN}^-$  neben dem Austausch von  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$  gegen  $\text{CN}$  auch noch Addition von 2 Mol  $\text{HCN}$  erfolgt war. Das im alkalischen Reaktionsmilieu teilweise verseifte Produkt (Nitrilgruppen zu  $\text{COOH}$  bzw. zu  $\text{CONH}_2$ ) gibt dann bei der Destillation  $S_1$  (XI), die bei weiterer Verseifung über eine Monoamido-dicarbonsäure  $S_3$  (XIII) in die Tricarbonsäure  $S_4$  (XIV) übergeht. Das aus  $S_4$  bei der Destillation gebildete Anhydrid (XV) liefert bei der Chromatographie in dem stark ammoniakalischen Gemisch (unter Öffnung des Anhydridringes zu einem Halbamid) wieder  $S_3$ .



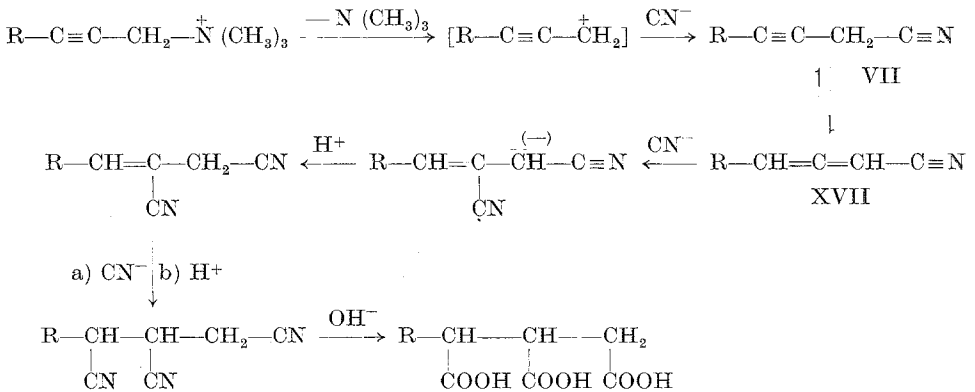
Weitere Beweise für dieses postulierte Schema ergaben sich aus den Tatsachen, daß  $S_1$  beim Erhitzen mit Kaliumcyanidlösung ebenfalls in  $S_4$  überging und es umgekehrt gelang,  $S_1$  aus  $S_4$  durch Überführen ins Anhydrid, Behandeln mit Ammoniak ( $S_3$ ) und Destillation zu erhalten. Vor der Destillation lag am Chromatogramm noch ein vierter Fleck ( $S_2$ ,  $R_f = 0,55$ ) vor, bei dem es sich vermutlich um die Diamido-monocarbonsäure handelt. Sie könnte aus dem aus  $S_4$  mit Essigsäureanhydrid teilweise inter-intramolekular gebildeten Anhydrid XVI neben  $S_3$  entstanden sein:



Es mußte sich natürlich bei  $S_4$  nicht unbedingt um eine 1,2,3-Tricarbonsäure handeln, sondern es konnte auch eine Kombination einer Bernsteinsäure mit einer Glutarsäure vorliegen, etwa:



Allerdings lag die Vermutung nahe, daß  $S_4$  eine alkylsubstituierte Tricarballsäure darstellte, die aus dem Jodmethylat der Mannich-Base über das 1-Cyan-octin-(2) (VII) durch zweifache Addition von HCN entstanden war, nachdem sich die Dreifachbindung zum Allen (XVII) isomerisiert hatte:

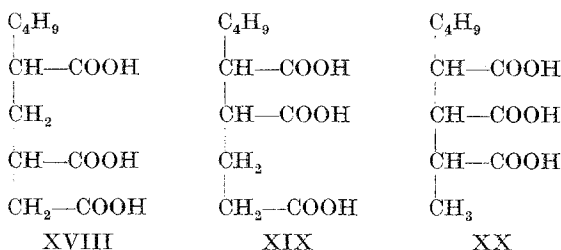


Die Synthese der entsprechenden Octan-tricarbonsäure-(1,2,3) (s. folgende Mitt.<sup>13</sup>) ergab jedoch eines der beiden möglichen Racemate vom Schmp. 149°, das mit  $S_4$  nicht identisch war, obwohl sich die beiden Säuren in ihren Reaktionen stark ähnelten. Auch im  $R_f$ -Wert bestand

<sup>13</sup> K. Schlögl und Kh. Orgler, Mh. Chem. 90, 321 (1959).

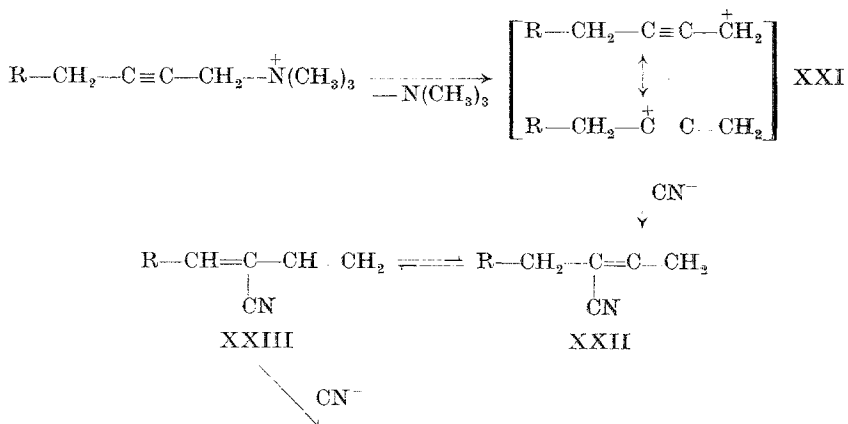
ein deutlicher Unterschied, was die Möglichkeit ausschloß, daß es sich bei den beiden Verbindungen um die zwei möglichen Racemate derselben Verbindung (2 asymmetr. C-Atome bei der Tricarbonsäure) handelte. In allen untersuchten Fällen<sup>13</sup> unterschieden sich nämlich die möglichen Racemate einer Tricarbonsäure im Papierchromatogramm nicht.

Da nach allen erwähnten Befunden eine Malonsäuregruppierung auszuschließen und eine Bernsteinsäuregruppierung als sicher anzunehmen war, blieben für die Konstitution von  $S_4$  unter der Annahme, daß keine tiefgreifende Isomerisierung eingetreten war, nur noch die drei folgenden Möglichkeiten: Octan-tricarbonsäure-(1,2,4), -(1,3,4), und -(2,3,4) (XVIII bis XX).

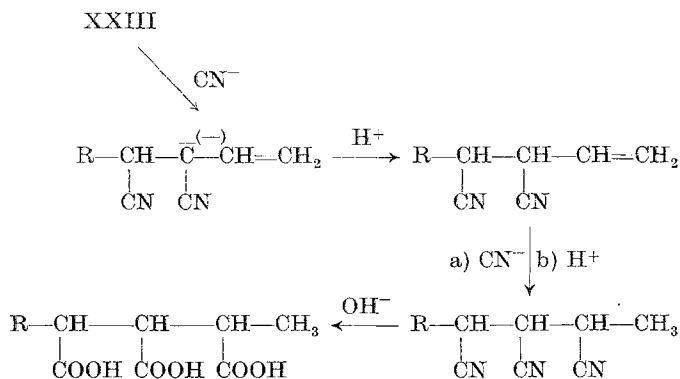


Diese drei Säuren (sowie die entsprechenden Heptan-tricarbonsäuren) wurden dargestellt (s. folgende Mitt.<sup>13</sup>) und von diesen erwies sich die Octan-tricarbonsäure-(2,3,4) (XX) im Mischschmp. und IR-Spektrum der Trimethylester mit  $S_4$  identisch. Analog war die aus dem 1-Dimethylamino-heptin-(2)-jodmethylat (II) mit Kaliumcyanid erhaltene Tricarbonsäure mit der Heptan-tricarbonsäure-(2,3,4) identisch.

Es scheint für die Bildung dieser Tricarbonsäuren-(2,3,4) der folgende Mechanismus sehr wahrscheinlich:

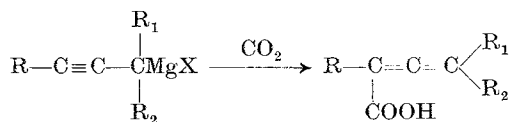






Die Grenzstruktur des intermediär zu postulierenden Carbeniumions (XXI)<sup>3</sup>, bei der sich die positive Ladung nach Allenisomerisierung am C-Atom 3 befindet, scheint stark bevorzugt zu sein. Dem überwiegenden Angriff des Cyanidions am C-Atom 3 — es konnte in keinem Fall eine Tricarbonsäure-(1,2,3) nachgewiesen werden, wie sie bei primärer Substitution am C-Atom 1 hätte entstehen müssen — könnte vielleicht auch eine S<sub>N</sub>2'-Reaktion (S<sub>N</sub>2-Reaktion unter Umlagerung) zugrunde liegen. Nach bisherigen Erfahrungen<sup>3</sup> ist allerdings der hier formulierte S<sub>N</sub>1-Mechanismus wahrscheinlicher.

Eine ähnliche Isomerisierung wurde von *Wotiz*<sup>14</sup> beobachtet, der bei der Einwirkung von CO<sub>2</sub> auf gewisse Alkynyl-Grignardverbindungen Allen-carbonsäuren mit der Carboxylgruppe am C-Atom 3 erhielt. Infolge des Unterschiedes im Mechanismus der beiden Reaktionen (nucleophile Substitution gegenüber elektrophile Angriff bei der Grignardreaktion) ist diese Ähnlichkeit allerdings nur formal.



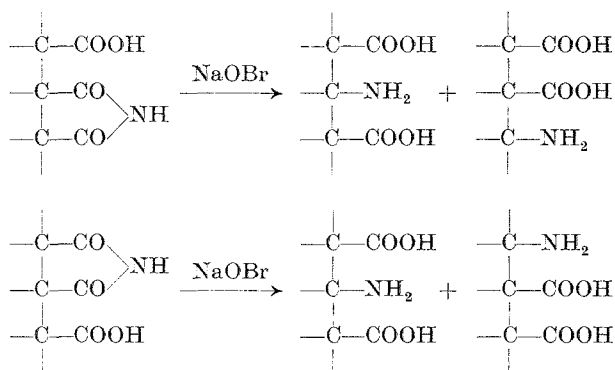
Das ursprünglich erwartete Nitril (VII, S. 309) hingegen, bei dem die primäre CN-Gruppe am C-Atom 1 fixiert und somit die weitere Addition der CN-Gruppen festgelegt ist, lieferte tatsächlich bei der Umsetzung mit Kaliumcyanid unter den üblichen Versuchsbedingungen die Octan-tricarbonsäure-(1,2,3). Für diese Reaktion dürfte der auf Seite 312 diskutierte Mechanismus gelten.

Das intermediär entstandene Allen-nitril (XXII) (CN an C<sub>3</sub>) würde bei sofortiger weiterer HCN-Addition ebenfalls die Tricarbonsäure-(1,2,3) liefern. Nach den erhaltenen Versuchsergebnissen ist aber rasche Tautomerisierung zum (konjugierten) Dien-nitril (XXIII) anzunehmen,

<sup>14</sup> *J. H. Wotiz, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1639 (1950).*

von dem aus sich die Bildung der Tricarbonsäure-(2,3,4) zwangsläufig ergibt.

Für die Konstitution der primär nach der Kaliumcyanideinwirkung auf die Jodmethylate isolierten Säure  $S_1$  gilt weiterhin das oben Gesagte (Schema S. 311). Es kommt hier allerdings zur optischen Isomerie (vier mögliche Racemate) auch noch die Stellungsisomerie des Imidringes. Zur Klärung dieser Frage wurde der Abbau nach *Hofmann*<sup>15</sup> herangezogen, der zu einer Monoaminodicarbonsäure führen mußte. Da in einem Papierchromatogramm des Reaktionsproduktes drei Aminosäuren zu erkennen waren, scheint es sich bei  $S_1$  um das Gemisch der beiden möglichen stellungsisomeren Säuren zu handeln.



Das dürfte hinreichend erklären, warum  $S_1$  nicht kristallisiert zu erhalten war. Bei  $S_4$  hingegen, wo nur optische Isomerie auftritt, konnten wir ein Racemat schmelzpunktsrein isolieren; es bleibt dabei die Frage offen, ob bei der Reaktion überhaupt alle vier möglichen Racemate entstanden sind.

Der vorgeschlagene Mechanismus erklärt auch die wesentlich schlechteren Ausbeuten im Falle des Phenylacetylderivates (I). Hier steht ja nach Angriff des CN-Ions am C-Atom 3 kein aliphatisches C-Atom 4 mehr zur Verfügung und die Bildung einer Tricarbonsäure-(2,3,4) ist somit ausgeschlossen. Damit nimmt die Reaktion keinen eindeutigen Verlauf und es tritt starke Verharzung ein.

Die beschriebene Reaktion scheint nicht zuletzt wegen des relativ geringen experimentellen Aufwandes und der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien (Acetylen-Mannich-Basen) eine bequeme Möglichkeit zu bieten, zu verschiedenen Tricarbonsäuren-(2,3,4) zu gelangen, da ja der Rest R im ursprünglichen Alkin  $RC\equiv CH$  verschiedenen Variationen zugänglich ist.

<sup>15</sup> F. H. Holm, Arch. Pharm. **242**, 597 (1904).

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Doz. Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt. Die Aufnahme der IR-Spektren verdanken wir Herrn Dr. *J. Derkosch*.

Einer von uns (K. S.) dankt der Österr. Akademie der Wissenschaften bestens für eine Subvention aus den Mitteln der mathem.-naturwiss. Klasse.

### Experimenteller Teil

#### *1-Dimethylamino-octin-(2) (III)<sup>9</sup>:*

9,6 g n-Heptin-(1) (0,1 Mol; dargestellt nach *Campbell*<sup>16</sup>), 3,0 g Paraformaldehyd (0,1 Mol), 4,5 g (0,1 Mol) Dimethylamin (als 30proz. Lösung in absol. Dioxan) und als Katalysator 0,1 g Kupfer(II)-acetat wurden mit insgesamt 30 ml Dioxan im Bombenrohr 24 Stdn. auf 100° erhitzt. Das rohe Reaktionsgemisch wurde angesäuert und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Phase konnte durch Behandeln mit Alkali und erschöpfende Extraktion mit Äther die freie Base gewonnen werden. Die Ausbeute betrug 11,5 g (75% d. Th.); Sdp.<sub>38</sub> 104° (Lit.<sup>9</sup> Sdp.<sub>16</sub> 89°).

*Jodmethylat:* Zu 3,1 g (0,02 Mol) obiger Base, in 10 ml Aceton gelöst, wurden 4 g Methyljodid gegeben; es trat Erwärmung ein. Nach dem Abkühlen konnte das Jodmethylat durch Zugabe von Äther ausgefällt werden. Rohausbeute: 5,8 g (98% d. Th.). Nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Äther blieb der Schmp.<sup>17</sup> konstant bei 114°.

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N. Ber. J 42,99. Gef. J 43,15.

Analog wurden die Mannich-Basen (I) und (II) dargestellt; sie hatten die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften<sup>4,8</sup>.

#### *Umsetzung von 1-Dimethylamino-octin-(2)-jodmethylat mit Kaliumcyanid:*

8,85 g (0,03 Mol) 1-Dimethylamino-octin-(2)-jodmethylat und 7,8 g (0,12 Mol) Kaliumcyanid wurden in 50 ml 70proz. Äthanol gelöst und unter Durchleiten eines Stickstoffstromes 24 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Die dabei entwickelten Basen wurden, wie erwähnt (S. 308), durch Titration bestimmt bzw. als Hydrochloride isoliert und getrennt. Das rohe Reaktionsprodukt stellte eine tiefbraun gefärbte Lösung dar. Der Alkohol wurde anfänglich über eine Kolonne abdestilliert (Cyan-alkin!); als die Natur der gebildeten Substanzen aber weitgehend bekannt war, konnte er im Vak. abgedampft werden. Der Rückstand war stark alkalisch und lieferte durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther 0,44 g eines neutralen, dünnflüssigen Öles. Nach dem Ansäuern der Reaktionslösung konnten durch erschöpfende Ätherextraktion insgesamt 5,30 g saure Substanz gewonnen werden. Diese ergab bei der Destillation im Kugelrohr zwei Fraktionen mit deutlich verschiedenem Siedepunkt: 0,75 g destillierten im Hochvak. (0,003 mm) bei 60—70° Luftbadtemp., während 3,40 g erst bei 150—160° übergingen. Der tiefer siedende Anteil erwies sich später als mit der oben erwähnten neutralen Fraktion iden-

<sup>16</sup> *K. N. Campbell* und *B. K. Campbell*, Organ. Synth. **30**, 15 (1950).

<sup>17</sup> Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Schmelzpunktsapparat nach *Koffler* bestimmt.

tisch. Die Ausbeute an roher Imidomonocarbonsäure  $S_1$ , bezogen auf das Jodmethylat, betrug ca. 50%.

Völlig analog verlief die Umsetzung mit dem Jodmethylat der Mannich-Base (II): 28,1 g Jodmethylat (II) ergaben 9,5 g Säure: Sdp. 145 bis 160°/0,003 Torr (Luftbad, Kugelrohr) und 2,4 g neutrale Fraktion: Sdp. 60—65°/0,003 Torr.

*Octin-(2)-ol-(1) (V):*

Zu einer Lösung von 0,21 Mol Äthylmagnesiumbromid (bereitet aus 5,10 g Mg und 23,0 g Äthylbromid) in 50 ml absol. Äther wurden im Verlaufe einer halben Stunde 19,2 g (0,2 Mol) Heptin-(1), gelöst in 50 ml absol. Äther, zutropft. Anschließend wurde noch 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch ein U-förmig gebogenes Rohr wurden sodann ca. 12 g (0,4 Mol) Formaldehyd in die eisgekühlte Reaktionslösung eingeleitet. Der Formaldehyd ließ sich durch Erhitzen von Paraformaldehyd in einem kleinen Kölbchen auf ca. 200° gewinnen. Das Einleitungsrohr soll möglichst kurz und weit sein, um ein Polymerisieren des Aldehyds zu vermeiden. Es wurde noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsprodukt sodann mit 200 ml eiskalter, 20proz. Schwefelsäure zersetzt. Nach Abtrennung der Ätherschicht wurde die saure Lösung mit Natriumcarbonat gesättigt und dreimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge lieferten nach Waschen mit Sodalösung, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels 18,4 g (74% d. Th.) Octin-(2)-ol-(1) vom Sdp.<sub>24</sub> 103—106°.

$C_8H_{14}O$ . Ber. C 76,14, H 11,18. Gef. C 76,01, H 11,25.

*1-Brom-octin-(2) (VI):*

Zu 17,6 g (0,14 Mol) Octin-(2)-ol-(1) und 1 ml Pyridin, in 120 ml absol. Äther gelöst, wurden unter Rühren 4,9 ml Phosphortribromid (0,05 Mol) zutropft. Es wurde 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsprodukt sodann auf Eis gegossen. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, je einmal mit Sodalösung und gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und destilliert. 16,4 g 1-Brom-octin-(2) (63% d. Th.); Sdp.<sub>10</sub> 87—90°.

$C_8H_{13}Br$ . Ber. 42,26. Gef. Br 41,95.

*1-Cyan-octin-(2) (VII):*

15,1 g (0,08 Mol) Bromid (VI), 8,8 g Kupfer-(I)-cyanid und 10 ml Xylol wurden unter Rühren in einem Ölbad zuerst auf 160° erhitzt und dann während 1 Stde. auf 145° gehalten. Das Kupferbromid wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und das Filtrat über eine Widmer-Kolonnen bei 10 Torr fraktioniert. Hierbei wurden 1,80 g Bromid (VI) vom Sdp. 87—90° zurück-erhalten, zwischen 90 und 98° gingen 6,00 g Gemisch Bromid-Nitril über und von 98—100° destillierten 3,45 g (32%) reines Nitril. Auf eine weitere Auftrennung der mittleren Fraktion wurde verzichtet. Bei größeren Ansätzen ließe sich durch bessere Fraktionierung die Ausbeute entsprechend verbessern.

$C_9H_{13}N$ . Ber. N 10,36. Gef. N 10,50.

*Octin-(2)-carbonsäure-(1) (IX):*

Eine Lösung von 1,0 g Nitril (VII) in wenig 90proz. Methanol wurde während ¼ Stde. mit HCl-Gas gesättigt. Das Ammonchlorid wurde abfiltriert

und das Filtrat eingeengt. Der rohe Ester wurde hierauf mit alkohol. Kalilauge verseift und lieferte 0,8 g Octin-(2)-carbonsäure-(1) (70% d. Th.), die im Kugelrohr bei 130—140° (Luftbadtemperatur) und 10 Torr destillierte.  $R_f = 0,74$  (Bedingungen siehe S. 309).

*p*-Brom-phenacylester: Auf die übliche Weise aus dem Na-Salz der Säure (IX) und *p*-Brom-phenacylbromid dargestellt. Farblose Blättchen aus Alkohol vom Schmp. 92°.

$C_{17}H_{19}BrO_3$ . Ber. Br 22,75. Gef. Br 22,94.

*Hydrierung zur Pelargonsäure*: 235 mg (1,53 mMol) Octin-(2)-carbonsäure-(1) wurden in alkohol. Lösung mit Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert;  $H_2$ -Aufnahme: Ber. 68,6 ml. Gef. 67,2 ml.

Die durch die Hydrierung gewonnene, gesättigte Carbonsäure war im Papierchromatogramm mit Pelargonsäure identisch.  $R_f = 0,77$  (S. 309).

*Reindarstellung von  $S_1$* :

2,20 g rohes Säuregemisch ( $S_1$  und  $S_4$ ) wurden an einer Cellulosesäule (Schleicher & Schüll Nr. 123) von 1,5 cm Durchmesser und 120 cm Länge mit dem auf S. 309 erwähnten Lösungsmittelgemisch verteilt. Es wurden durchlaufende Fraktionen von je 2 ml aufgefangen und diese papierchromatographisch auf ihre Reinheit geprüft. Die Fraktionen 1—12 konnten vereinigt werden und lieferten insgesamt 630 mg reines  $S_1$ . Der Rest (1,40 g) fiel wieder als Gemisch  $S_1 + S_4$  an. Die Aufarbeitung der aus der Säule erhaltenen Fraktionen erfolgte durch Ansäuern und Ausäthern, da bei direkter Destillation ein teilweiser Übergang von  $S_1$  in  $S_3$  festzustellen war (vgl. Schema S. 311).

Zur präparativen Darstellung der reinen Imidocarbonsäure  $S_1$  ist der weiter unten beschriebene Weg über das Anhydrid der Tricarbonsäure  $S_4$  geeigneter.  $S_1$  stellt ein farbloses Öl vom Sdp. 150—160°/0,003 Torr (Luftbad, Kugelrohr) dar.

Äqu.-Gew. (0,1 n Natronlauge, Phenolphthalein): 200—210 (ber. 227).

Äqu.-Gew. (0,1 n Natronlauge, Thymolphthalein): 135 (für quant. Erfassung der NH-Gruppe ber. 113,5).

*Methylester von  $S_1$* : Mit Diazomethan in Äther aus  $S_1$  in üblicher Weise gewonnen. Farbloses Öl, Sdp. 110—120°/0,003 Torr (Luftbad, Kugelrohr).

$C_{12}H_{19}NO_4$ . Ber.  $OCH_3$  12,9, Mol.-Gew. 241.

Gef.  $OCH_3$  13,2, Mol.-Gew. 235 (*Rast*)

*Verseifung von  $S_1$  zu  $S_4$* :

2,20 g rohe (mit  $S_4$  verunreinigte) Säure  $S_1$  wurden mit 20 ml 3 n Natronlauge 40 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Von Zeit zu Zeit wurden Proben entnommen und papierchromatographisch untersucht. Dabei war ein allmählicher Übergang von  $S_1$  über  $S_3$  nach  $S_4$  festzustellen. Ansäuern und Ausäthern der Lösung lieferte 2,30 g (97% d. Th.) chromatographisch reine Tricarbonsäure  $S_4$ . Aus Wasser konnten 0,5 g Kristalle erhalten werden, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser den konstanten Schmp. 181° zeigten. Der Mischschmp. mit einer auf anderem Wege<sup>13</sup> erhaltenen Octan-tricarbonsäure-(2,3,4) gab keine Depression.  $R_f$ -Wert (S. 309) = 0,32.

$C_{11}H_{18}O_6$ . Ber. C 53,65, H 7,37. Äqu.-Gew. 82,1.

Gef. C 53,71, H 7,42. Äqu.-Gew. 82,5.

(0,1 n Natronlauge, Phenolphthalein)

Der Trimethylester von  $S_4$  wurde in üblicher Weise mit Diazomethan in Äther dargestellt. Farbloses Öl, Sdp. 110—120°/0,003 Torr (Luftbad, Kugelrohr).

$C_{14}H_{24}O_6$  (288). Ber.  $OCH_3$  32,3. Gef.  $OCH_3$  31,9, Mol.-Gew. 263 (*Rast*)

*Anhydrid (XV)*: Durch Destillation von  $S_4$  im Kugelrohr bei 0,003 mm Druck erhalten. IR-Spektrum: Banden bei 1856, 1785 und 1229  $cm^{-1}$  (fünf-gliedriges, cyclisches Anhydrid.)

Das aus der Umsetzung des Jodmethylates der Mannich-Base (II) mit Kaliumcyanid erhaltene rohe Säuregemisch lieferte nach Verseifen mit 3 n Natronlauge analog die

*Heptan-tricarbonsäure-(2,3,4)*:

Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 193°.  $R_f$ -Wert (S. 309) = 0,29.

$C_{10}H_{16}O_6$ . Ber. C 51,72, H 6,94. Äqu.-Gew. 77,4.  
Gef. C 51,41, H 7,00. Äqu.-Gew. 77,8.

*Reduktion von  $S_1$  mit  $LiAlH_4$* :

Zu einer Lösung von 340 mg (9 mMol)  $LiAlH_4$  in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wurden 420 mg (1,85 mMol)  $S_1$  (S. 318), in 15 ml Tetrahydrofuran allmählich zuge tropft. Das Gemisch wurde 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und sodann das überschüssige  $LiAlH_4$  mit wenig Wasser zersetzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Äther ausgezogen und dieser Extrakt zweimal mit verd. HCl ausgeschüttelt. Aus der salzsauren Fraktion konnten die basischen Bestandteile mit Alkali in Freiheit gesetzt und durch Ausäthern gewonnen werden. Dabei wurden 170 mg (46% d. Th.) eines farblosen Öles erhalten, das im Kugelrohr bei 120—130° Luftbadtemperatur und 0,003 Torr überdestillierte.

$C_{11}H_{23}NO$ . Ber. N 7,64. Gef. N 7,46.

*Darstellung von  $S_1$  aus  $S_4$* :

a) *Mit Thionylchlorid*: 100 mg reine Tricarbonsäure  $S_4$  wurden 1 Stde. mit 2 ml  $SOCl_2$  am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wurde der Rückstand mit konz. wäßr. Ammoniak behandelt. Das entstandene Amid lieferte bei der Destillation im Kugelrohr 90 mg reine Imidocarbonensäure  $S_1$  vom Sdp. 150 bis 160°/0,003 Torr.

b) *Mit Essigsäureanhydrid*: 100 mg  $S_4$  wurden 2 Stdn. mit 2 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acetanhydrids waren vom Rückstand nur mehr ca. 50 mg im Hochvak. unter 200° destillierbar (intramolekular gebildetes Anhydrid) (Schema S. 312). Das gesamte Anhydrid wurde mit konz. wäßr. Ammoniak behandelt, nach 1 Stde. angesäuert und ausgeäthert. Destillation im Hochvak. (0,003 Torr) lieferte 80 mg mit  $S_3$  verunreinigte Imidocarbonensäure  $S_1$ .

*Octan-tricarbonsäure-(1,2,3) aus 1-Cyan-octin-(2)*:

1,0 g 1-Cyan-octin-(2) wurde mit 2,0 g Kaliumcyanid in 10 ml 70proz. Alkohol 24 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdampfen des Äthanol wurde der Rückstand, wie oben (S. 316) beschrieben, in eine neutrale und eine saure Fraktion aufgetrennt. Die Destillation im Kugelrohr bei 0,003 Torr ergab von 60—70° Luftbadtemperatur 250 mg eines neutralen, farblosen Öles, während die saure Fraktion (90 mg) erst bei 150—160° über-

ging. Aus dieser konnten mit Wasser 10 mg Kristalle vom Schmp. 147—149° erhalten werden, die im Papierchromatogramm und durch Mischschmelzpunkt als Octan-tricarbonsäure-(1,2,3)<sup>13</sup> identifiziert wurden.

*Hofmannscher Abbau von S<sub>1</sub>:*

Zu einer eisgekühlten Lösung von 3,2 g Brom in 80 ml 10proz. Kalilauge wurden 0,8 g S<sub>1</sub> gegeben. Nachdem alles gelöst war, wurde die Temperatur auf 50° gesteigert, während 1 Stde. bei 50° und weitere 2 Stdn. bei 60° gehalten. Nach dem Ansäuern wurde die Lösung zur Trockene gedampft. Der Salzrückstand lieferte beim Auskochen mit absol. Äthanol 0,9 g rohes Aminosäure-hydrochlorid. Dieses wurde in 30 ml absol. Äthanol gelöst und unter Durchleiten eines HCl-Stromes 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in basische und neutrale Teile getrennt und diese durch Destillation im Kugelrohr gereinigt. 300 mg Neutralfraktion destillierten bei ca. 120° Luftbadtemperatur und 0,003 Torr (vermutlich Methyl ester von nichtumgesetzter S<sub>1</sub>), während 150 mg eines basischen, farblosen Öles bei ca. 100°/0,003 Torr übergingen; es handelte sich um den erwarteten

*Monoaminodicarbonsäureester:* (Gemisch, s. Schema S. 315)



Ein Teil dieses Esters wurde mit alkohol. Kalilauge verseift und die dadurch erhaltene Monoaminodicarbonsäure auf Schleicher & Schüll Nr. 2043a mit dem auf S. 309 beschriebenen Lösungsmittelgemisch chromatographiert. Beim Anfärben mit Ninhydrin zeigten sich drei Flecken mit den *R<sub>f</sub>*-Werten 0,41, 0,68 und 0,84.