

ester schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 86—87°, wie für reinen Cholansäure-methylester in der Literatur angegeben wird. Dieser Ester wurde, wie beim α -Scillansäure-methylester beschrieben, verseift und die Säure durch dreimalige Fällung als Natriumsalz aus Essigester weitergereinigt. Beim Umkrystallisieren aus Eisessig schied sich jetzt die Cholansäure in prächtigen, zentimeterlangen Nadeln ab, die bei 167—168° schmolzen. *H. Wieland* und *Boersch*¹⁾ geben für ihre durch Destillation des Äthylesters gereinigte Cholansäure einen Schmelzpunkt von 164° an. Unser Cholansäurepräparat blieb mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure (2 mg/2 cm³) farblos.

Elementaranalyse: Die Substanz wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet. 4,041; 3,992 mg Subst. gaben 11,845; 11,70 mg CO₂ und 4,075; 3,94 mg H₂O

C ₂₄ H ₄₀ O ₂	Ber. C 79,93	H 11,19%
C ₂₅ H ₄₂ O ₂	Ber. „ 80,14	„ 11,31%
	Gef. „ 79,96; 79,95	„ 11,28; 11,05%

Wissenschaftliches Laboratorium der Chemischen Fabrik
vormals *Sandoz*, Basel.

78. Vielgliedrige heterocyclische Verbindungen VII²⁾.

Herstellung 7- bis 18-gliedriger gesättigter und ungesättigter cyclischer Imine durch Reduktion von Thio-isoximen

von L. Ruzicka, M. Hürbin, M. W. Goldberg und M. Furter.

(3. IV. 35.)

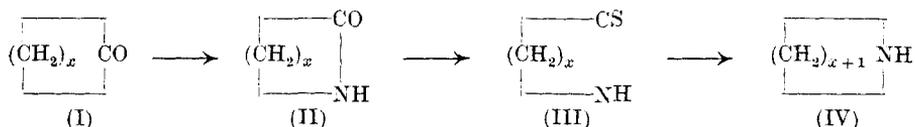
Wir hatten vor einiger Zeit³⁾ eine neue Methode zur Umwandlung der cyclischen Ketone (I) in die um ein Ringglied reicheren cyclischen Imine (IV) beschrieben, das in der elektrolytischen Reduktion⁴⁾ der entsprechenden Thio-isoxime (III) bestand. Da die letztere Operation in etwa 85-proz. Ausbeute vor sich ging, war damit ein wesentlicher Fortschritt in präparativer Richtung erzielt worden, da die früher für diese Zwecke gebräuchliche Reduktion der Isoxime (II) mit Natrium und Alkohol kaum $\frac{1}{10}$ dieser Ausbeute lieferte.

¹⁾ Z. physiol. Ch. **106**, 198 (1919).

²⁾ VI. Mitt. Helv. **17**, 1609 (1934).

³⁾ Helv. **16**, 1323 (1933).

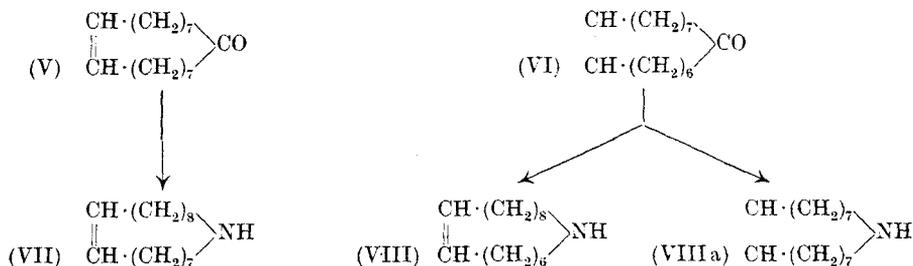
⁴⁾ Die Reduktion der Thio-isoxime mit Natrium und Alkohol verlief zwar wesentlich besser als die gleichartige Reduktion der Isoxime. Die Ausbeute blieb aber hinter der mittels der elektrolytischen Methode erzielbaren beträchtlich zurück.



Es war uns so möglich, die früher unbekanntenen 9-, 16- und 17-glied-
rigen cyclischen Imine und das 32-gliedrige Di-imin herzustellen.

Da es von Interesse war, den Geruch und andere physiologische
Eigenschaften sowie die physikalischen Daten dieser neuen Gruppe
von Verbindungen vergleichend zu prüfen, wurde diese Unter-
suchung in verschiedenen Richtungen weiter ausgedehnt. Zunächst
bereitete man nochmals das 16-gliedrige Imin unter verbesserten
Arbeitsbedingungen. Als neues gesättigtes Imin wurde ausgehend
von Cyclo-heptadecanon (Dihydro-zibeton) das 18-gliedrige Imin her-
gestellt.

Weiter wurden auch ungesättigte Imine gewonnen. Ausgehend
vom Zibeton (V) und dem Nor-zibeton (VI) bereitete man durch
Einwirkung von Stickstoffwasserstoffsäure und Chlorwasserstoff die
Isoxime, die in üblicher Weise mittels Phosphorpentasulfid in die
Thio-isoxime umgewandelt wurden. Die Reduktion der letzteren
lieferte die entsprechenden cyclischen Imine: aus V die Verbindung
VII, und ausgehend von VI besteht die Möglichkeit für die Bildung
eines Gemisches zweier Isomerer VIII und VIIIa.



Alle bisher hergestellten und beschriebenen 16- bis 18-gliedrigen¹⁾
cyclischen Imine zeigen einen sehr feinen, aber für eine praktische
Verwendung zu schwachen Moschusgeruch. *Es sind jetzt eine An-
zahl von Verbindungsreihen der höhergliedrigen Ringsysteme bekannt,
die alle durch Varianten des Moschusgeruches ausgezeichnet sind: die
Ketone²⁾, die Lactone²⁾, die Carbonate von Diglykolen³⁾, die Glykol-
ester³⁾ und die Imine²⁾. Den qualitativ besten Geruch weisen
die Lactone auf, dann folgen die Ketone und schliesslich
die anderen genannten Verbindungsgruppen.*

¹⁾ Über die Imine mit einer Ringgliederzahl unter 16 vgl. eine später folgende Ab-
handlung.

²⁾ Vgl. Arbeiten aus unserem Laboratorium.

³⁾ Hill und Carothers, Am. Soc. 55, 5039 (1933).

Weiter ist es von Interesse, das spezifische Gewicht der cyclischen Imine mit dem der Kohlenwasserstoffe und Ketone, welche die gleiche Zahl von Ringgliedern aufweisen, zu vergleichen. Zur Orientierung haben wir die auf 20° umgerechneten Werte in der bestehenden Tabelle zusammengestellt.

Spezifische Gewichte bei 20° von vielgliedrigen Verbindungen¹⁾

Gliederzahl	Kohlenwasserstoffe	Differenzen	Imine	Differenzen	Ketone	Differenzen
a) Gesättigte Verbindungen						
7	0,811	} + 0,019	0,885	} + 0,005	0,951	} + 0,008
8	0,830		—		0,959	
9	—	} + 0,026	0,890	}	—	} + 0,006
10	0,856		—		0,965	
16	0,854	} - 0,001	0,883	} - 0,009	0,917	} - 0,009
17	0,853		0,878		0,910	
18	0,853		0,874		0,908	
32	0,856		—		—	
b) Ungesättigte Verbindungen						
16	—		—		0,925	
17	—		0,888	} - 0,004	0,924	} - 0,001
18	—		0,885		—	
c) Gesättigte disubstituierte Verbindungen						
32	—		0,880		0,902	

Das Charakteristikum des Verlaufes der Dichte bei den gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffen liegt darin, dass der Anstieg zum Maximum (14-Ring) steiler verläuft als bei den cyclischen Ketonen (Maximum beim 10-Ring), während der Abfall nach dem Maximum umgekehrt bei den Ketonen steiler ist²⁾. Während die cyclischen Imine im absoluten Wert der Dichte den Kohlenwasserstoffen näherstehen als den Ketonen³⁾, ist bezüglich des Ganges der Dichte umgekehrt eine gute Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei den Ketonen festzustellen. Um den „Gang“ der Dichte zu charakterisieren, haben wir in der Tabelle die Differenzen angegeben zwischen den Dichten von

¹⁾ Zur Umrechnung der bei verschiedenen Temperaturen ermittelten Werten der Dichte benützten wir die von uns in *Helv.* **13**, 1157 (1930) angegebenen Ausdehnungskoeffizienten.

²⁾ Vgl. die entsprechenden Kurven, *Helv.* **13**, 1161 (1930).

³⁾ Unsere frühere Äusserung (*Helv.* **16**, 1324 (1933), dass die cyclischen Imine in der Gegend des Neunringes einen ähnlich starken Anstieg der Dichte aufweisen wie die Kohlenwasserstoffe, ist unrichtig, da sie auf einem falschen Wert der Dichte des 8-gliedrigen Imins (bestimmt von *Müller* und *Bleier*, *M.* **56**, 391 (1930)) beruhte.

Reduktion des Cyclo-hexanon-thio-isoxims.

Versuche, das Thio-isoxim durch Kochen oder Stehenlassen mit Zinkstaub und alkoholischer Lauge zu reduzieren, schlugen fehl. Es wurde dann nach der früher gegebenen Vorschrift¹⁾ elektrolytisch reduziert. Die mit Wasser verdünnte Kathodenflüssigkeit zog man mit Äther aus, wobei nur Spuren Substanz gewonnen wurden. Nach dem Übersättigen der schwefelsäuren Lösung mit Natronlauge extrahierte man mit Petroläther. Ausgehend von 4 g Thio-isoxim erhielt man 2,3 g Hexamethylen-imin vom Sdp. 130—134° (720 mm). Das Chlorhydrat schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Essigester bei 230—232°.

$C_6H_{14}NCl$	Ber. N	10,3	Cl	26,2%
	Gef. „	10,2	„	26,0%

Cyclo-pentadecanon-isoxim und -thio-isoxim²⁾.

Das Isoxim, das früher durch *Beckmann'sche* Umlagerung des Oxims gewonnen war, wurde jetzt auch mittels Stickstoffwasserstoffsäure bereitet. Gearbeitet wurde nach der beim Cyclo-hexadecanon³⁾ beschriebenen Vorschrift. Aus 40 g Cyclo-pentadecanon erhielt man so nach dem Umkrystallisieren des Reaktionsprodukts aus Aceton 38 g ganz reines Isoxim vom Smp. 133°.

Die Ausbeute bei der Umwandlung ins Thio-isoxim konnte durch Abänderung einiger Punkte der alten Vorschrift gesteigert werden. 20 g Isoxim in 200 cm³ Xylol werden unter Rühren mit 20 g Phosphorpentasulfid versetzt und 2 Stunden auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen schüttelt man mit Natronlauge bis zur klaren Auflösung. Erhalten wurden 15,8 g reines Thio-isoxim.

Pentadecamethylen-imin.

Zur Reduktion des Thio-isoxims wurde das elektrolytische Verfahren in der Ausführungsform angewandt, wie es für die Herstellung des Hexadecamethylen-amins beschrieben ist³⁾. Das durch Lauge aus der sauren Lösung in Freiheit gesetzte Imin nahm man in Äther auf und reinigte es durch Destillation. Man erhielt 11,7 g eines vollständig erstarrenden, bei 112—115° (0,2 mm) siedenden Produkts, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Aceton konstant bei 50—51° schmolz.

3,959 mg Subst. gaben 11,563 mg CO₂ und 4,76 mg H₂O

$C_{15}H_{31}N$	Ber. C	79,91	H	13,87%
	Gef. „	79,65	„	13,45%

$d_4^{71} = 0,8527$, $n_D^{69} = 1,4630$, $n_D^{89} = 1,4562$, M_D Ber. für $C_{15}H_{31}N = 72,86$,
Gef. (bei 71°) = 72,66.

¹⁾ Wegen der Arbeitsweise vgl. Helv. **16**, 1323 (1933).

²⁾ Ergänzung der Angaben von Helv. **16**, 1329—30 (1933).

³⁾ Helv. **16**, 1331 ff. (1933).

Molekularrefraktion des Hexadecamethylen-amins.

Zur Verwendung kam das analysierte bei 58—59° schmelzende Präparat ¹⁾.

$$d_4^{72} = 0,8470, \quad n_D^{60} = 1,4622, \quad n_D^{88} = 1,4561, \quad M_D \text{ Ber. für } C_{16}H_{33}N = 77,48, \\ \text{Gef. (bei } 72^\circ) = 77,46.$$

Cyclo-heptadecanon-isoxim und -thio-isoxim.

Das Isoxim wurde nach dem beschriebenen Verfahren mittels Stickstoffwasserstoffsäure hergestellt. Aus 30 g Cyclo-heptadecanon erhielt man so fast 32 g des bei 172—177° (0,2 mm) siedenden Produkts. Zweimaliges Umkrystallisieren aus wässrigem Aceton lieferte das bei 124—125° schmelzende reine Isoxim, übereinstimmend mit den Angaben für das durch *Beckmann'sche* Umlagerung bereitete Isoxim ²⁾.

Das Thio-isoxim wurde daraus nach den oben für das Derivat des Cyclo-pentadecanons gemachten Angaben bereitet. Das Rohprodukt war wegen eintretender Zersetzung nicht im Hochvakuum destillierbar. Zur Reinigung wurde es aus konzentrierter Benzol-lösung mit Petroläther umgefällt, dann aus Benzin und schliesslich einige Male aus wässrigem Aceton umkrystallisiert. Aus 12 g Isoxim erhielt man so über 9 g des reinen bei 110—111° schmelzenden Thio-isoxims.

$$C_{17}H_{33}NS \quad \text{Ber. C } 72,1 \quad \text{H } 11,7 \quad \text{N } 4,9 \quad \text{S } 11,3\% \\ \text{Gef. } \text{., } 72,05 \quad \text{., } 11,72 \quad \text{., } 5,03 \quad \text{., } 11,45\%$$

Heptadecamethylen-imin.

Das aus 13 g Thio-isoxim nach der elektrolytischen Methode bereitete Imin siedete bei 142—147° (0,5 mm) (Ausbeute 10,2 g). Zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton lieferte das bei 64—66° schmelzende Imin.

$$C_{17}H_{35}N \quad \text{Ber. C } 80,6 \quad \text{H } 13,8 \quad \text{N } 5,5\% \\ \text{Gef. } \text{., } 80,51 \quad \text{., } 13,92 \quad \text{., } 5,69\% \\ d_4^{72} = 0,8435, \quad n_D^{65} = 1,4622, \quad n_D^{82,5} = 1,4565, \quad M_D \text{ Ber. für } C_{17}H_{35}N = 82,10, \\ \text{Gef. (bei } 72^\circ) = 82,29.$$

Das Tartrat der Base ist in kaltem Wasser schwer löslich, während das durch Versetzen einer Essigesterlösung des Imins mit Eisessig bereitete Acetat in Wasser leicht löslich ist. Letzteres Produkt wurde durch Abscheiden aus der Essigesterlösung bei —10° gereinigt, wonach es bei etwa 68° schmolz.

$$C_{19}H_{39}O_2N \quad \text{Ber. N } 4,5\% \quad \text{Gef. N } 4,60\%$$

¹⁾ Helv. **16**, 1331 ff. (1933).

²⁾ Helv. **9**, 247 (1926).

Molekularrefraktion des Cyclo-di-pentadecamethylen-di-imins.

Verwendet wurde das analysenreine, bei 62—63° schmelzende Präparat:

$$d_4^{73} = 0,8477, \quad n_D^{75} = 1,4623, \quad n_D^{80} = 1,4601, \quad M_D \text{ Ber. für } C_{30}H_{62}N_2 = 145,77, \\ \text{Gef. (bei } 73^\circ) = 146,19.$$

Isoxim des Cyclo-hexadecen-(8)-on-(1) (Nor-zibeton)¹⁾.

Durch eine mit Eis gekühlte Lösung von 9,2 g Nor-zibeton und 2,33 g (33% Überschuss) Stickstoffwasserstoffsäure wurde ein lebhafter Strom trockenen Chlorwasserstoffs durchgeleitet. Nach wenigen Minuten setzte die Stickstoffentwicklung ein und war nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden beendet. Die Benzollösung wurde mit Lauge gewaschen und das Reaktionsgemisch nach dem Verdampfen des Benzols in methylalkoholischer Lösung mit Semicarbazid umgesetzt. Nach dem Verdampfen im Vakuum zur Trockne zog man mit kochendem Petroläther aus. Die Petrolätherlösung wurde mit Lauge und Wasser gewaschen und das darin gelöste Produkt destilliert. Man erhielt so 9,4 einer bei 170—180° (0,1 mm) siedenden und vollständig erstarrenden Masse. Umkrystallisieren aus Aceton oder Petroläther lieferte bei 112—113° schmelzende Krystalle.

$$C_{19}H_{29}ON \quad \text{Ber. C } 76,5 \quad \text{H } 11,5 \% \\ \text{Gef. ,, } 76,68 \quad \text{,, } 11,62\%$$

Nor-zibeton-thio-isoxim.

Gearbeitet wurde nach der oben beschriebenen Vorschrift. Aus 15 g Isoxim erhielt man so 9,5 eines bei 200—210° (0,2 mm) siedenden und ganz erstarrenden Produkts. Der Destillationsrückstand war hier merklich grösser als bei den gesättigten Analoga. Umkrystallisieren aus Benzin oder wässrigem Aceton lieferte das bei 93—94° schmelzende farblose Thio-isoxim.

$$C_{18}H_{29}NS \quad \text{Ber. C } 71,83 \quad \text{H } 10,94\% \\ \text{Gef. ,, } 71,49, 71,44 \quad \text{,, } 11,15, 11,27\%$$

7,8- oder (und?) 8,9-Dehydro-hexadecamethylen-imin (VIII bzw. VIIIa).

Die Reduktion des Thio-isoxims wurde in der normalen Weise elektrolytisch durchgeführt. Nach dem Verdünnen der Kathodenflüssigkeit mit Wasser und Verdampfen des Alkohols im Vakuum wurde die Base isoliert. Man erhielt so 6,4 g derselben vom Sdp. 126° bis 128° (0,4 mm) neben 1,2 g eines zwischen 160—200° siedenden nicht näher untersuchten Nachlaufs. Nach nochmaliger Destillation wurde die bei 120—121° (0,15 mm) siedende Hauptfraktion untersucht, die bei längerem Stehen zu einer bei 32—37° schmelzenden

¹⁾ Helv. 15, 1464 (1932).

Masse erstarrte. Nach dem Abpressen auf Ton liegt der Smp. bei 36—37°.

$C_{16}H_{31}N$ Ber. C 81,0 H 13,1%
Gef. „ 80,6 „ 13,4%

$d_4^{70} = 0,8579$, $n_D^{67} = 1,4726$, $n_D^{86,5} = 1,4655$, M_D Ber. für $C_{16}H_{31}N$ $|\bar{T} = 77,02$,
Gef. (bei 70°) = 77,40.

Pikrolonat. Diese Additionsverbindung wurde in methylalkoholischer Lösung bereitet und zweimal aus Äthylalkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war konstant bei 199—200°.

$C_{26}H_{38}O_5N_5$ Ber. N 14,0 Gef. N 14,3%

Zibeton-isoxim.

Durch eine Lösung von 10 g Zibeton und 3,5 g Stickstoffwasserstoffsäure (= 2 Mol) in 100 cm³ Benzol wurde unter Eiskühlung $\frac{3}{4}$ Stunde ein lebhafter Strom von trockenem Chlorwasserstoff durchgeleitet, dann mit Sodalösung gewaschen und das in Benzol gelöste Produkt destilliert. Es siedeten 10,5 g bei 185—190° (0,1 mm) und erstarrten vollständig. Umkrystallisieren aus Aceton führte zum Isoxim vom Smp. 121—122°.

$C_{17}H_{31}ON$ Ber. C 77,0 H 11,7 %
Gef. „ 76,82 „ 11,76%

Tetrazol aus Zibeton (IX).

Durch eine Lösung von 5,3 g Zibeton und 7,4 g Stickstoffwasserstoff (= 8 Mol) in 150 cm³ Benzol wurde trockener Chlorwasserstoff durchgeleitet. Nach wenigen Minuten begann eine lebhaftere Stickstoffentwicklung. Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden wurde durch Durchsaugen von Luft der überschüssige Chlorwasserstoff entfernt, mit Lauge gewaschen und das Reaktionsgemisch fraktioniert destilliert. Der bei 200—210° (0,4 mm) siedende Vorlauf (3,1 g) bestand aus Isoxim, während der Nachlauf vom Sdp. 225—235° (0,4 mm) (2,3 g) das Tetrazol darstellte. Letztere Fraktion wurde durch wiederholtes Ausfrieren aus der Benzinlösung gereinigt, wobei ein Schmelzpunkt von 90—91° erreicht werden konnte.

$C_{17}H_{30}N_4$ Ber. N 19,29 Gef. N 19,38%

Zibeton-thio-isoxim.

Gearbeitet wurde nach der oben gegebenen Vorschrift. Zweimaliges Umkrystallisieren des Destillats aus wässrigem Aceton führte zu einem bei 119—120° schmelzenden Präparat.

$C_{17}H_{31}NS$ Ber. C 72,5 H 11,1 %
Gef. „ 72,39 „ 11,13%

Der Siedepunkt dieses Thio-isoxims liegt bei 210—220° (0,15 mm). Es wurde auch ein nicht destilliertes Produkt durch Umkrystalli-

sieren aus Benzin gereinigt, wonach es den gleichen Schmelzpunkt besass wie das destillierte Präparat.

8,9-Dehydro-heptadecamethylen-imin (VII).

Versuche, das Thio-isoxim mit amalgamiertem Aluminiumgries oder mit Natriumamalgam und Eisessig (beides in alkoholischer Lösung) zu reduzieren, schlugen fehl. Guten Erfolg hatte man mit dem früher beim Pentadecamethylen-imin angegebenen Verfahren¹⁾. Es wurden so z. B. 6,3 g Thio-isoxim in 2 Liter Alkohol mit 40 g Natrium und überschüssigem Eisessig umgesetzt. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch wurde mit Salzsäure angesäuert, wonach man zur Entfernung des Alkohols fast zur Trockne verdampfte. Den mit überschüssiger Natronlauge versetzten Rückstand zog man mit Chloroform aus und digerierte das gewonnene Gemisch, nach dem Verdampfen, mit Petroläther. Das gebildete Imin (= 3,1 g) geht dabei in Lösung, während Thio-isoxim und harzige Produkte zurückbleiben. Nach dem Verdunsten der Petrolätherlösung wurde das Imin durch Destillation gereinigt, wonach es als bei etwa 128° (0,1 mm) siedendes bald erstarrendes Öl erhalten wurde.

$C_{17}H_{33}N$	Ber. C 81,2	H 13,2%
	Gef. „ 81,1	„ 13,2%

Der Schmelzpunkt liegt nach dem Abpressen auf Ton bei 28—29°.

$d_4^{24} = 0,8830$, $n_D^{24} = 1,4848$, M_D Ber. für $C_{17}H_{33}O$ $\bar{M} = 81,63$, Gef. = 81,54

Das in alkoholischer Lösung bereitete Pikrolonat schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 196—197°.

$C_{27}H_{41}O_5N_3$	Ber. C 63,0	H 8,0 %	N 13,6 %
	Gef. „ 63,23	„ 8,08%	„ 13,86%

Mit wässriger Bernsteinsäurelösung gibt das Imin ein gut krystallisiertes Succinat, das nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 120° schmolz und nach der Analyse die beiden Komponenten etwa im Verhältnis 1:1 enthält.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule in Zürich.

¹⁾ Helv. 16, 1330 (1933).