

3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropyl-isocyanat und seine Umwandlungsprodukte. 4. Mitt.:¹

Zur Konstitution der Base $C_{19}H_{21}N$

Von

H. Bretschneider, W. Klötzer, W. Sachsenmaier und M. Sander²

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 16. Juli 1959)

Es wird für die in der vorigen Mitteilung¹ beschriebene Base $C_{19}H_{21}N$ das Vorliegen einer Fünfringstruktur bewiesen und an Hand verschiedener Umsetzungen gezeigt, daß sie sowohl im Sinne der Formel eines 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolenins-(1) (I) bzw. der eines 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methylpyrrolidins (Ia) zu reagieren vermag.

Für die durch die Reaktion von Äthylmagnesiumbromid mit dem im Titel genannten Isocyanat und darauffolgende saure Hydrolyse des Reaktionsproduktes erhaltene Base $C_{19}H_{21}N$ wurden in der vorigen Mitteilung¹ zwei Konstitutionsformeln (I, Ia) zur Diskussion gestellt. Die Aufstellung der Konstitutionsformeln erfolgte zunächst auf Grund des Syntheseweges, und zwar unter Berücksichtigung der isolierbaren Zwischenstufen der sauren Hydrolyse.

In der vorliegenden Arbeit werden Reaktionen beschrieben, die in ihrer Gesamtheit für ein tautomeres Reagieren der Base im Sinne der einen (I) oder anderen (Ia) Formel sprechen. Die Entscheidung, welche Formel der Base im Grundzustand zukommt, muß daher durch physikalische Messungen erfolgen.

Das IR-Spektrum³ dieser Verbindung liefert keinen Grund gegen die Annahme eines mobilen tautomeren Gleichgewichts.

¹ 3. Mitt.: Mh. Chem. **89**, 511 (1958).

² Namen in alphabetischer Reihenfolge.

³ Wir möchten auch an dieser Stelle den Herren F. W. Holly, N. R. Trenner und R. W. Walker (Merck, Sharp & Dohme) für die Aufnahme und Beurteilung der I. R.-Spektren unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

Der Sättigungszustand der Base und die Ringgröße

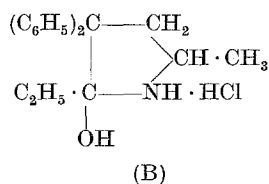
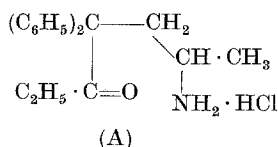
Die Base enthält eine nicht leicht hydrierbare Doppelbindung, bei deren Absättigung je nach dem Hydrierverfahren zwei verschiedene, stereoisomere Dihydroderivate (II, IIa) gebildet werden. Das durch katalytische Hydrierung an Palladiumkohle erhaltene 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolidin (II) (Vers. 1) gibt ein N-Nitrosoderivat vom Schmp. 199° (positive *Liebermann*-reaktion) und läßt sich zum Unterschied von der Ausgangsbasis (I) glatt mit Ameisensäure-Formaldehyd zum 3,3-Diphenyl-2-äthyl-1,5-dimethylpyrrolidin (IV) methylieren (Vers. 2). Daß die Methylgruppe am Stickstoff eingetreten ist, zeigt die weitere Methylierung zum quartären Pyrrolidiniumsalz (V) (Vers. 3), das sich mit einem auf anderem Weg⁴ erhaltenen Präparat nach Schmelzpunkt und Infrarotspektrum als völlig ident erwies. Damit ist die Fünfringstruktur in dieser Verbindungsreihe festgelegt.

Das isomere, durch Hydrierung der Base (I) mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltene 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolidin (IIa) (Vers. 4) muß die gleiche funktionelle N-Gruppierung besitzen, da es sich in durchaus analoger Weise in die entsprechende N-Methyldihydrobase (IVa) (Vers. 5) und durch weitere Methylierung in das dazugehörige N-Dimethylpyrrolidiniumsalz (Va) verwandeln ließ (Vers. 5). (Die Reduzierbarkeit der Base $C_{19}H_{21}N$ durch Lithiumaluminiumhydrid spricht für die Pyrroleninformel (I) dieser Verbindung.)

Diese Parallelität und andererseits die Nichtidentität der stereoisomeren Dihydrobasen (II, IIa) wurde ferner durch die Darstellung zweier verschiedener isomerer N-Propionylderivate (III, IIIa) bewiesen (Vers. 1, 4).

Das Chlorhydrat der Base $C_{19}H_{21}N$

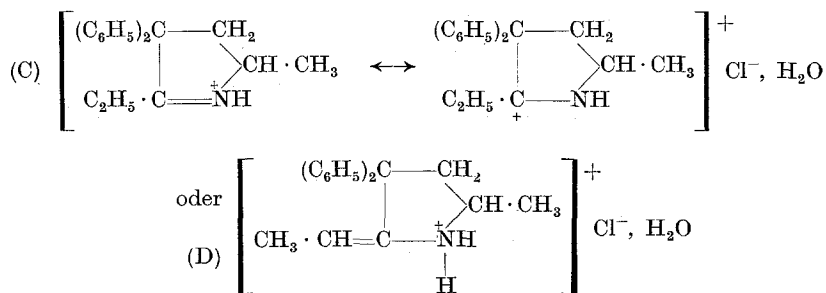
Das getrocknete Chlorhydrat von (I) liefert Analysenwerte, die für ein um 1 Mol Wasser reicheres Salz ($C_{19}H_{24}ClNO$) sprechen (Vers. 6). Bei chemisch gebundenem Wasser käme eine acyclische Formel (A) oder eine cyclische Formel (B) in Frage:



⁴ T. D. Perrine und E. L. May, J. Org. Chem. **19**, 773 (1954). Für die Feststellung der Identität durch Mischprobe und Vergleichsaufnahmen des I. R.-Spektrums von (V) sind wir den genannten Autoren zu großem Dank verpflichtet.

Beide sind mit dem Ergebnis der Einwirkung von salpetriger Säure auf das Hydrochlorid von (I) unvereinbar. Es kann weder Desaminierung (nach A zu erwarten) noch Bildung eines N-Nitrosoderivates (nach B zu erwarten) festgestellt werden. Die Einwirkung von salpetriger Säure führt vielmehr zu einem C-Isonitrosoderivat (s. unten).

Es kommen somit für das Hydrochlorid von (I) nur die zwei Formeln (C, D) mit Kristallwasser in Frage, von welchen aus energetischen Gründen die erstere wahrscheinlicher erscheint. Auch das IR-Spektrum³ deutet auf das Vorliegen von (C) hin.



Tatsächlich zeigt der unter Paraffin bestimmte Schmelzpunkt bei 125° eine Abspaltung von Kristallwasser. (Merkwürdigerweise wird dieses Verhalten auch von einer im Hochvak. sublimierten Substanzprobe gezeigt. Es dürfte somit eine große Tendenz zur Kristallwasserbindung vorliegen.) Bei dem später zu besprechenden N-methylhomologen Hydrojodid (XII) ist die Wasserabgabe und Aufnahme gewichtsmäßig deutlich zu verfolgen.

Versuche zur Bestimmung der Lage der Doppelbindung

A. Reaktionen der Base $C_{19}H_{21}N$, die mit der Formel (I) darstellbar sind

1. Die *Einwirkung von salpetriger Säure* in wäßr. Lösung ergibt in guter Ausbeute eine Verbindung mit schwach amphoteren Eigenschaften und relativ hohem Schmelzpunkt der Bruttoformel $C_{19}H_{20}N_2O$ (VI) (Vers. 7). Daß kein N-Nitrosoderivat vorliegt, wird durch den negativen Ausfall der *Liebermannreaktion* gezeigt. Die Verbindung (VI) ist acetylierbar und das Acetylderivat (IX) sehr leicht zu (VI) rückverseifbar (Vers. 8). Mit $CuSO_4$ bildet sich ein Kupfersalz. Durch Kochen mit konz. HCl wird Hydroxylamin abgespalten (Vers. 7). Es kann demnach die Verbindung nur ein Isonitroso-derivat der Formel (VI) sein.

2. Die *Einwirkung von Formaldehyd*. Die Base $C_{20}H_{21}N$ (VIII) und ihr Dihydroderivat (X, Xa): Durch Umsatz der Base $C_{19}H_{21}N$ mit Formaldehyd und Ameisensäure ist keine N-Methylierung erzielbar. Es wurde

vielmehr an Stelle des unten zu beschreibenden N-Methylderivates (XII) eine andere Verbindung basischen Charakters erhalten. Die Analyse ergibt eine Bruttoformel $C_{20}H_{21}N$ (VIII), die für die Bruttoreaktion $C_{19}H_{21}N + CH_2O - H_2O$ spricht. Dieselbe Verbindung ist natürlich auch ohne Ameisensäure mit Formaldehyd allein erhältlich (Vers. 9).

Zur Konstitutionsermittlung der Base $C_{20}H_{21}N$ wurde diese durch katalytische Hydrierung (Pd/Kohle, Eisessig, Stillstand bei 1 Mol H_2 -Aufnahme) in ihr Dihydroderivat übergeführt (Vers. 10). Das so erhaltene basische Reaktionsprodukt der Bruttoformel $C_{20}H_{23}N$ erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe der freien Verbindung sowie ihres Hydrojodides als ident mit einem Präparat anderer Herkunft. Dieses wurde in analoger Reaktion zur Herstellung der Base (I, Ia) durch Umsatz des 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanats mit Isopropylmagnesiumbromid und energische Säurehydrolyse des Reaktionsproduktes gewonnen (Vers. 11). Der Verbindung (VIII) kommt somit die Formel eines 3,3-Diphenyl-2-isopropenyl-5-methylpyrrolenins-(1) und seinem Dihydroderivat die Formel eines 3,3-Diphenyl-2-isopropyl-5-methylpyrrolenins-(1) (X) bzw. 3,3-Diphenyl-2-isopropyliden-5-methylpyrrolidins (Xa) zu.

Auch Benzaldehyd tritt anscheinend in ähnlicher Weise wie Formaldehyd mit (I) in Reaktion unter Bildung einer Verbindung der vermutlichen Formel (VII) (Vers. 12).

Eine der Base $C_{19}H_{21}N$ analoge Reaktionsweise zeigt auch Indol gegenüber salpetriger Säure bzw. aromatischen Aldehyden. Es reagiert mit diesen Reagenzien in der sogenannten Indoleninform zum 3-Iso-nitroso-indolenin⁵ und zum 3-Benzalindolenin⁶.

B. Reaktionen der Base $C_{19}H_{21}N$, die mit der Formel (Ia) darstellbar sind

Die N-Acylierung der Base ist keine glatt verlaufende Reaktion. Mit Propionsäureanhydrid ließ sich keine Reaktion erzwingen, wohl aber konnte mit Propionsäurechlorid in 60% Ausbeute ein nicht mehr basisches Propionylderivat (XI) erhalten werden (Vers. 13). Es ist ident mit dem in der vorhergehenden Mitteilung¹ beschriebenen 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methyl-N-propionylpyrrolidin. Die Genese des Propionylderivates und seine schon beschriebene Reaktion mit Brom sprechen für die angenommene Struktur.

Die Methylierung der Base $C_{19}H_{21}N$ ist nicht gut mit Methyljodid, wohl aber fast quantitativ mit Dimethylsulfat in Benzol erzielbar (Vers. 14). Das durch ein schwerlösliches Hydrojodid charakterisierte Reaktionsprodukt der Bruttoformel $C_{20}H_{26}JNO$ (XII) muß seinem Schmelzverhalten nach als Hydrat aufgefaßt werden. Der Stickstoff ist

⁵ A. Angeli und E. Morelli, Chem. Zbl. **1908**, II, 605.

⁶ M. Freund und G. Lebach, Ber. dtsch. Chem. Ges. **38**, 2640 (1905).

tertiär, da eine dem Salz zugehörige ätherlösliche und hochvakuumdestillierbare, aber luftempfindliche Base erhältlich ist. Die Verbindung enthält eine Doppelbindung und geht durch Hydrierung an Palladiumkohle in das eine stereoisomere, oben erwähnte 3,3-Diphenyl-2-äthyl-1,5-dimethylpyrrolidin (IV) über (Vers. 15). Es bleibt somit für das Methylierungsprodukt nur die Formel eines 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-1,5-dimethylpyrrolidins (XII).

Die weitere Methylierung der tertiären N-Methylbase (XII) wurde in der Hoffnung unternommen, daß das zunächst entstehende quartäre Salz sehr leicht durch hydrolytische Ringöffnung in das wohlbekannte 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Polamidon) überführbar sei. Ein solches Verhalten wäre nach der leichten Hydrolysierbarkeit von tertiären und quartären Vinylaminoverbindungen zu erwarten⁷. Überraschenderweise tritt diese Reaktion nicht ein. Das mit Dimethylsulfat in Benzol aus (XII) erhältliche quartäre Methosulfat (XIII) (Vers. 16) sowie die analogen Salze mit Chlor und Jod als Gegenion zeigen ebenso wenig wie die mit Silberoxyd aus dem Jodid dargestellte, kristallisiert erhaltene Quartärbase Tendenz, in das obengenannte und zu (XIII) strukturisomere 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon bzw. dessen Salze überzugehen. Durch thermische Zersetzung des quartären Chlorides bei ca. 210° wird (unter Methylchloridabspaltung) die tertiäre N-Methylbase (XII) wieder zurückerhalten (Vers. 16). Mit dieser Rücküberführung in die in ihrer Konstitution gesicherte Base (XII) ist auch die Formel der Quartärbase (XIII) eindeutig festgelegt.

Mehrere Versuche, das Methosulfat und das Chlorid von (XIII) katalytisch oder mit LiAlH_4 zu einem der beiden diastereomeren Pyrrolidiniumchloride (V, Va) zu hydrieren, blieben erfolglos. Die relativ schwere katalytische Hydrierbarkeit scheint allen in dieser Arbeit erwähnten, ungesättigten Verbindungen gemeinsam zu sein. Mit Ausnahme von (VIII) konnten Hydrierungen nur unter Druck und bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Das Propionylolefin (XI) konnte gleich (XII) auch unter derben Bedingungen nicht hydriert werden.

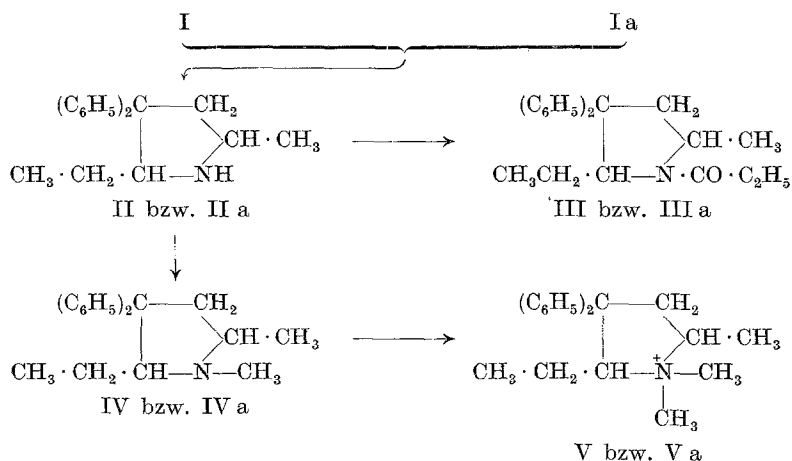
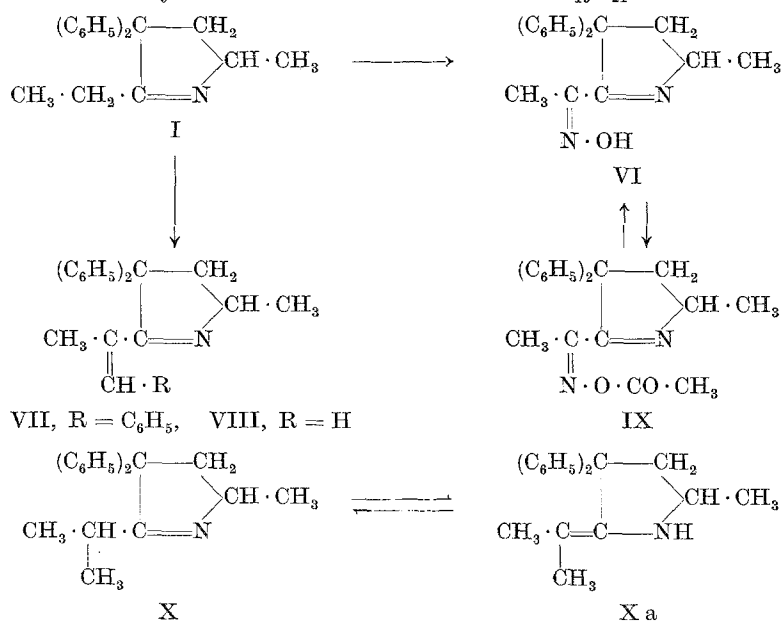
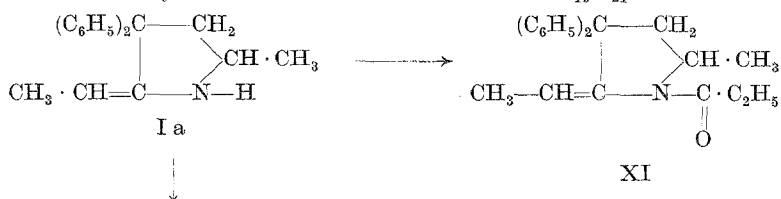
Zusätzlich zu Verbindung (I) wurden von den Verbindungen (VI), (VIII), (XI), (XII) und (XIII) IR-Spektren aufgenommen. Die hier angenommenen Strukturen wurden durch die Auswertung der Spektren bestätigt³.

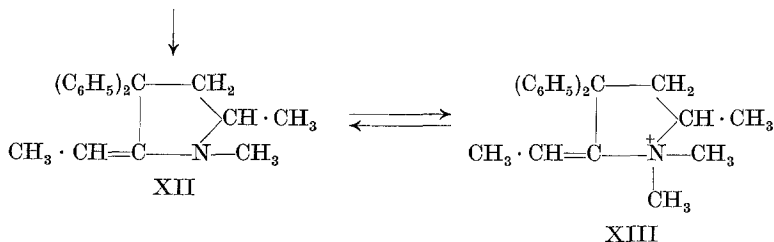
Formelübersicht⁸



⁷ K. H. Meyer und H. Hopff, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2274 (1921).

⁸ $\rightleftharpoons$ Tautomerie, $\longrightarrow$ Reaktionen

Pyrroleninreaktionen der Base $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ Pyrrolidinreaktionen der Base $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ 



Experimenteller Teil⁹

Vers. 1: *Hydrierung der Base* $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ an Pd/Kohle zu (II): 11 g Hydrochlorid der Base $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}$ (I) werden in 150 ccm Alkohol gelöst und an 1 g 10proz. Pd/Kohle bei 90 atü und 50—70° im Autoklaven 6 Stdn. hydriert. Nach dem Abblasen des Wasserstoffs wird filtriert, die alkohol. Lösung auf ein kleines Volumen eingengt und mit Äther gefällt. Das sich abscheidende Hydrochlorid des 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolidins (II) (Schmp. 240—250°, 10 g, 92% d. Th.) wird zur Analyse zweimal aus Alkohol umgelöst und schmilzt bei 250—260°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}$ (301,85). Ber. C 75,60, H 8,01. Gef. C 75,72, H 8,09.

Die auf die übliche Weise dargestellte und kugelrohrdestillierte freie Base (II) schmilzt bei 50—55°.

Durch Einwirkung von überschüssigem NaNO_2 auf die salzsaure Lösung der Base (II) und 24stdg. Stehenlassen bei 20° erhält man das N-Nitrosoderivat von (II). Aus Alkohol umgelöst schmilzt die Verbindung bei 199° (u. Zers.). Das Nitrosoderivat gibt starke Farbreaktion nach *Liebermann*.

Das Propionylderivat der Base (II) wird durch 3stdg. Erhitzen mit überschüssigem Propionsäureanhydrid am Wasserbad und übliche Aufarbeitung in guter Ausbeute erhalten. Das zur Analyse aus 70proz. Methylalkohol umgelöste Propionylderivat (III) schmilzt bei 121°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}$ (321,44). Ber. N 4,36. Gef. N 4,31.

Vers. 2: *Methylierung von (II) zu (IV)*: 1,7 g 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolidin werden mit 2 g Paraformaldehyd und 10 ccm wasserfreier Ameisensäure 17 Stdn. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wird mit 10 ccm 15proz. HCl versetzt, im Vak. zur Sirupkonsistenz eingengt und nach nochmaliger Zugabe von 15 ccm HCl wiederum eingengt. Dann wird der Rückstand in 30 ccm Wasser aufgenommen und die wäßrige Lösung zweimal ausgeäthert. Die wäßrige saure Lösung wird sodann mit K_2CO_3 alkalisiert und das ausgeschiedene 3,3-Diphenyl-2-äthyl-1,5-dimethylpyrrolidin (IV) in Äther aufgenommen. Die wie üblich behandelte Ätherlösung hinterläßt 1,7 g (IV) (Schmp. ca. 50°, 94% d. Th.). Durch zweimaliges Umlösen der Base aus Methanol steigt der Schmp. auf 66°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$ (279,41). Ber. C 85,97, H 9,02, N 5,01.

Gef. C 85,85, H 9,05, N 5,13.

Vers. 3: *Quartärisierung von (IV) zu (V)*: 0,4 g 3,3-Diphenyl-2-äthyl-1,5-dimethylpyrrolidin (IV) werden in 10 ccm Methanol mit 1 ccm Methyljodid 2 Stdn. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wird auf ein kleines Volumen

⁹ Alle Schmelzpunkte wurden im *Kofler*-Schmelzpunktsapparat bestimmt.

eingeeengt und mit Äther gefällt. Man erhält so 0,3 g quartäres Jodid, welches noch roh in absol. Methanol gelöst und mit frischem Silberoxyd geschüttelt wird. Nach der Filtration wird die methanol. Lösung mit Äther/Salzsäure angesäuert, etwas eingeeengt und mit absol. Äther versetzt. Dabei scheidet sich das Pyrrolidiniumchlorid (V) zuerst ölig, bald aber kristallisierend ab. Durch Umfällen aus Methanol/Äther erhält man ca. 0,2 g bei 266—268° schmelzende Kristalle⁴. Das Chloroplatinat von (V) schmilzt ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literaturkonstante bei 222°.

Vers. 4: *Hydrierung der Base* $C_{19}H_{21}N$ *mit* $LiAlH_4$ *zu* (IIa): 2,6 g Base (I) werden in 25 cc absol. Äther gelöst und mit 0,7 g $LiAlH_4$ 4 Stdn. unter Feuchtigkeitssausschluß rückflußerhitzt. Der Überschuß des $LiAlH_4$ wird sodann mit Essigester zerstört, der Ansatz mit 50 cc 10proz. NaOH versetzt und 4mal ausgeäthert. Die Ätherlösung (gewaschen, getrocknet) hinterläßt 2,6 g (96% d. Th.) öligen Rückstand, welcher bald erstarrt. Zur Reinigung wird das zu (II) stereoisomere 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolidin (IIa) in sein Hydrochlorid verwandelt. Zur Analyse wird das Salz aus Alkohol umgelöst (Schmp. 225—230°).

$C_{19}H_{24}ClN$ (301,85). Ber. C 75,60, H 8,01, N 4,64.

Gef. C 75,66, H 7,98, N 4,49.

Die auf übliche Weise aus dem gereinigten Hydrochlorid dargestellte und kugelrohrdestillierte freie Base (IIa) schmilzt bei 52°. Das Hydrochlorid von (IIa) gibt mit dem stereoisomeren Hydrochlorid von (II) (Schmp. 250 bis 260°, Vers. 1) eine Depression auf 215°.

Das N-Propionylderivat (IIIa) von (IIa) wird durch Erhitzen mit überschüssigem Propionsäureanhydrid am Wasserbad in guter Ausbeute erhalten. Es schmilzt, aus 80proz. Methylalkohol umgelöst, bei 95—98° (starke Depression mit III und XI).

$C_{22}H_{27}NO$ (321,44). Ber. N 4,36. Gef. N 4,34.

Vers. 5: *Methylierung von* (IIa) *zu* (IVa): In gleicher Weise wie in Vers. 2 bei der stereoisomeren Base (II) angegeben, wird die im Vers. 4 gewonnene Base (IIa) (2 g) mit Paraformaldehyd (2 g) und Ameisensäure (10 cc) umgesetzt. Die Aufarbeitung ergibt 1,9 g (90% d. Th.) eines dickflüssigen Öles, welches im Kugelrohr destilliert wird. (Sdp._{0,1} 135—140°). Das stereoisomere 3,3-Diphenyl-2-äthyl-1,5-dimethylpyrrolidin (IVa) wird zur Analyse im Kugelrohr redestilliert.

$C_{20}H_{25}N$ (279,41). Ber. C 85,97, H 9,02, N 5,01.

Gef. C 85,75, H 9,19, N 5,00.

Das Hydrochlorid der Base (IVa) schmilzt bei 165—167° und ist hygroscopisch.

In einer zu Vers. 3 analogen Weise wird die Quartärisierung mit Methyljodid und die nachfolgende Verwandlung in das zu (V) stereoisomere Pyrrolidiniumchlorid (Va) durchgeführt. Es schmilzt, aus Alkohol/Äther umgefällt, bei 150—155°.

Vers. 6: *Herstellung des Hydrochlorides von* (I): 0,5 g der Base (I) werden in 3 cc Methanol gelöst und mit Äther/Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Auf Zugabe von absol. Äther tritt Kristallisation ein. Schmp. 155—164°.

Durch Umlösen aus Alkohol läßt sich der Schmp. auf 165—170° erhöhen. Bei der Beobachtung des Schmelzverlaufes im Kofler-Apparat kann bei

120—130° Kristallumwandlung festgestellt werden. Schmilzt man das Salz unter Paraffinöl, so tritt bei ca. 130° lebhafte Gasblasenentwicklung ein (Wasserabspaltung).

$C_{19}H_{24}ClNO$ (317,85). Ber. C 71,79, H 7,61, N 4,41, Cl 11,16.
Gef. C 71,86, H 7,66, N 4,50, Cl 11,36.

Vers. 7: *Reaktion von (I) mit salpetriger Säure zum Isonitrosoderivat (VI)*: 2,6 g Base (I) werden in verd. HCl (150 ccm Wasser, 5 ccm konz. HCl) gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 1,5 g $NaNO_2$ in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 2stdg. Stehen bei 20° wird filtriert. Man erhält so 2,0 g rohes 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-äthylpyrrolenin-oxim (VI, Schmp. 190°, 69% d. Th.). Durch Umlösen aus Methylalkohol steigt der Schmp. auf 204°.

$C_{19}H_{20}N_2O$ (293,3). Ber. C 78,05, H 6,90, N 9,58.
Gef. C 77,74, H 6,81, N 9,55.

Die Verbindung (VI) gibt keine *Liebermannreaktion* auf N-Nitrosoverbindungen. Sie ist in verd. HCl mäßig löslich. Durch Lösen von (VI) in Methylalkohol und Versetzen mit überschüssiger wäßriger $CuSO_4$ -Lösung erhält man eine tiefgrüne Lösung, die beim Verdünnen mit Wasser ein grünes Kupfersalz abscheidet. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Methylalkohol und Fällen mit Äther (Schmp. 240°, u. Zers.).

$C_{19}H_{19}CuN_2O \cdot 3 H_2O$ (405,93). Ber. Cu 15,60. Gef. Cu 15,69.

Zum Nachweis der Isonitrosogruppierung in (VI) werden 0,5 g davon mit 15 ccm konz. HCl 3 Stdn. gekocht, wobei nach vorübergehender Rotfärbung der entstandenen Lösung langsam Aufhellung der Farbe und Abscheidung von dunklen Harzen eintritt. Nach Abfiltrieren von den harzigen Anteilen wird die salzsaure Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 10 ccm Wasser aufgenommen, mit Ammoniak schwach ammoniakalisch gemacht und nach 1stdg. Stehen auf Eis filtriert. Die filtrierte ammoniakal. Lösung wird mit dem zum Nachweis von Hydroxylamin üblichen Reagens¹⁰ versetzt. Nach kurzem Stehen scheidet sich rotes Nickel-dimethylglyoxim in Form von kleinen Nadeln ab.

Vers. 8: *Acetylierung von (VI) und Rückverseifung*: 0,2 g Isonitrosoderivat (VI) werden mit 2 ccm Essigäthydrid bis zur Lösung auf ca. 80° erwärmt. Nach 30min. Stehen bei 20° wird das Essigäthydrid im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 3 ccm Methylalkohol aufgeköcht. Beim Abkühlen kristallisiert das Acetylderivat (IX, 0,19 g, 83% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals aus Methanol umgelöst (Schmp. 86—88°).

$C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334,40). Ber. O-Acetyl 12,87. Gef. O-Acetyl 12,53.

Beim Digerieren mit 4 n-HCl bei 50—60° geht das Acetylderivat (IX) in Lösung. Durch Neutralisieren mit Ammoniak ist die Ausgangsverbindung (VI) (Schmp. 204°) wieder erhältlich.

Vers. 9: *Umsatz von (I) mit Formaldehyd zu (VIII)*: 3 g Base (I) werden in 10 ccm Methanol gelöst, mit 2,5 ccm 40proz. Formalinlösung versetzt und in einer Druckflasche 10 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne verdampft und der ölige Rückstand der Kugelrohrdestillation unterzogen. Nach einem Vorlauf (Sdp._{0,1} 135—155°) geht bei 155—165°

¹⁰ F. Feigl, Spot Tests, Vol. I, 228 (Elsevier Publ. Comp. 1954).

das 3,3-Diphenyl-2-isopropenyl-5-methylpyrrolenin (VIII) über. Das sofort erstarrende Destillat (1,2 g, 38% d. Th.) wird aus 80proz. Methanol umgelöst und schmilzt bei 112—114°.

$C_{20}H_{21}N$ (275,38). Ber. C 87,22, H 7,69, N 5,09.

Gef. C 87,28, H 7,52, N 5,28.

Die Verbindung ist in verd. HCl leicht löslich. Schwefelsaure Kaliumpermanganatlösung wird durch (VIII) sofort entfärbt.

Vers. 10: *Hydrierung von (VIII) zu (X) bzw. (Xa)*: 0,275 g Isopropenylpyrrolenin (VIII, 0,001 Mol) werden an 0,15 g aushydriertem Katalysator (10proz. Pd-Kohle) in 15 ccm Eisessig hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (23 ccm, 0,001 Mol) ist nach 15 Min. beendet. Die Hydrierlösung wird mit 20 ccm Alkohol verdünnt, filtriert und auf 3 ccm eingengt. Dann wird mit 15 ccm Wasser und überschüss. K_2CO_3 versetzt und die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Der Äther hinterläßt 0,27 g eines Öles, das bald erstarrt. Nach der Destillation im Kugelrohr zeigt die Substanz (X) einen Schmp. von 53—55°. Nach 24 Stdn. Lagerung wurde ein Schmp. von 43—55° festgestellt.

$C_{20}H_{23}N$ (277,39). Ber. C 86,59, H 8,36, N 5,05.

Gef. C 86,54, H 8,37, N 5,12.

Das Hydrojodid der Base schmilzt, aus Alkohol umgelöst, bei 135—140° u. Zers. (ungeschmolzene Reste bis 200°).

$C_{20}H_{24}JN$ (405,31). Ber. J 31,31. Gef. J 31,50.

Vers. 11: *Darstellung von (X) bzw. (Xa) durch Grignardreaktion mit Isopropylmagnesiumbromid*: Wie in der vorhergehenden Mitt. zur Herstellung der Base $C_{19}H_{21}N$ (3. Mitt., Vers. 1) ausführlich beschrieben, werden 20,6 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropioncarbonsäure in das Säureazid und weiter in die Toluollösung des Isocyanats verwandelt.

Die Lösung des Isocyanats wird in eine Grignardlösung, bereitet aus 12,8 g Mg, 66 g Isopropylbromid und 150 ccm Äther, bei 20° unter Rühren eingetragen. Hernach wird der Äther abdestilliert und der Kolbeninhalt unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß im Ölbad 2 Stdn. erhitzt (Badtemp. 120—130°). Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit 15proz. NH_4Cl -Lösung bei 0° zersetzt, die Toluolschicht isoliert, getrocknet und im Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit 50 ccm konz. HCl 2 Stdn. gekocht, wobei starke Verharzung eintritt. Die wäßrig saure Lösung wird nach dem Abkühlen mit Tierkohle filtriert und das Filtrat mit K_2CO_3 alkalisiert. Die ausgeschiedene Basenfällung wird in Äther gesammelt. Die Ätherlösung hinterläßt 9,2 g gelbes Öl. Das Öl wird in 2 n-HCl gelöst und die klare Lösung mit 25 g KJ in 50 ccm wärmerem Wasser versetzt. Dabei scheidet sich zuerst ölig, bald aber kristallisierend das Hydrojodid von (X bzw. Xa) ab, welches aus Alkohol/Äther umgefällt wird; Ausb.: 8 g. Zur weiteren Reinigung wird das Jodid aus Alkohol umkristallisiert (Schmp. u. Zers.: 135—140°, ungeschmolzene Reste bis 200°). Die aus dem Jodid auf übliche Weise erhaltene Base schmilzt bei 43—55°.

Sowohl Hydrojodid als auch Base zeigen keine Depression bei der Mischprobe mit den im Vers. 10 erhaltenen entsprechenden Verbindungen.

Vers. 12: *Umsatz von (I) mit Benzaldehyd zu (VII)*: 0,355 g (I) werden im Kugelrohr mit 1 ccm Benzaldehyd bis nahe zum Sieden erhitzt. Bereits

nach wenigen Min. ist die Bildung von Wassertröpfchen zu bemerken. Nach 30 Min. wird das Reaktionsgemisch bei 2 mmHg kugelrohrdestilliert. Nach Abtrennen des überschüssigen Benzaldehyds geht bei 220—227° ein schwach gelbgefärbtes Öl über, welches beim Anreiben mit Äther kristallisiert. Durch Umlösen aus Äther werden 0,22 g der vermutlichen Benzalverbindung (VII) vom Schmp. 155—158° erhalten. Die Verbindung ist in starker Salzsäure wenig löslich.

$C_{26}H_{25}N$ (351,46). Ber. C 88,84, H 7,17, N 3,99.
Gef. C 89,17, H 7,09, N 3,76.

Vers. 13: *N-Propionylierung der Base* $C_{19}H_{21}N$ zu (XI): 10 g Base (I) werden mit 50 ccm Propionylchlorid am Wasserbad 7 Stdn. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wird das Propionylchlorid abdestilliert und der Rückstand in Äther gelöst. Die Ätherlösung wird nacheinander mit HCl, verd. NaOH und Wasser geschüttelt und dann getrocknet. Der Äther hinterläßt 8 g rohes 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methyl-N-propionylpyrrolidin (XI). Durch Umlösen aus 80proz. Methanol erhält man 6,5 g reines (XI) (54% d. Th.) vom Schmp. 96°. Die Verbindung ist nach Mischprobe ident mit dem 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methyl-N-propionylpyrrolidin, welches in der vorhergehenden Mitt.¹ bereits beschrieben wurde.

Vers. 14: *Methylierung der Base* $C_{19}H_{21}N$ zu (XII): 5,2 g Base (I) werden mit 50 ccm Benzol und 2,6 g reinem Dimethylsulfat versetzt und 4 Stdn. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wird das Benzol im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 40 ccm Wasser gelöst. Die trübe Lösung wird mit Tierkohle filtriert und mit einer konz. Lösung von 20 g KJ in Wasser versetzt. Dabei fällt das Hydrojodid des 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-1,5-dimethylpyrrolidins (XII, 8,4 g, 100% d. Th.) erst ölig, bald aber kristallisierend aus. Die Verbindung wird zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert (Schmp. 150—154°, ab 90° Kristallumwandlung).

$C_{20}H_{26}JNO$ (423,34). Ber. C 56,74, H 6,19, N 3,31, J 29,98.
Gef. C 56,95, H 6,15, N 3,57, J 29,94.

Das Jodid enthält seinem Schmelzverhalten nach Kristallwasser. Durch 12stdg. Trocknen bei 1 mm Hg und 130° läßt sich eine Gewichtsabnahme feststellen, die annähernd 1 Mol H_2O entspricht. Durch Lösen des Jodides in viel Wasser und Versetzen mit K_2CO_3 -Lösung ist die freie Base (XII) in Form eines ätherlöslichen, hochvakuumdestillierbaren Öles von Sdp._{0,1} 130° (Kugelrohr) erhältlich. Die freie Base ist sehr luftempfindlich (Rotfärbung) und läßt sich auf dem üblichen Weg wieder in das Jodid (Schmp. 150—155°) rückverwandeln.

Vers. 15: *Hydrierung von* (XII) zu (IV): 0,9 g 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-1,5-dimethylpyrrolidin (XII) werden in 15 ccm Eisessig an 0,4 g 10proz. Pd/Kohle bei 80 atü und 50—80° 9 Stdn. hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird das Lösungsmittel im Vak. verdampft und der Rückstand in verd. HCl gelöst. Durch Versetzen dieser Lösung mit konz. KJ-Lösung erhält man 1,6 g eines rohen Jodides, welches zur Reinigung zweimal aus Wasser umgelöst wird. Aus diesem Jodid (0,4 g) wird durch Lösen in Wasser und Fällern mit K_2CO_3 -Lösung die freie Base erhalten (Schmp. 60°). Durch Umlösen aus Methylalkohol steigt der Schmp. auf 66°. Die Verbindung ist nach Schmp. und Mischprobe ident mit dem in Vers. 2 erhaltenen 3,3-Diphenyl-2-äthyl-1,5-dimethylpyrrolidin (IV).

Vers. 16: *Quartärisierung von (XII) zu (XIII) und Rückverwandlung:*

8,4 g 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-1,5-dimethylpyrrolidin werden in 50 ccm Benzol mit 2,8 ccm reinem Dimethylsulfat 1 Stde. rückflußerhitzt. Dabei tritt Kristallisation ein, die durch Stehenlassen bei 20° (über Nacht) vervollständigt wird. Die Ausbeute an 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methyl-N-methylpyrrolidinium-methosulfat beträgt 7 g (60% d. Th.). Zur Analyse wird zweimal aus Alkohol/Äther umgefällt. Schmp. 227—230° (u. Zers.).

$C_{22}H_{29}NO_4S$ (403,52). Ber. N 3,47, S 7,94. Gef. N 3,54, S 8,05.

Bei Alkalisieren der wäßr. Lösung des Salzes mit NaOH tritt weder Fällung auf noch lassen sich mit Äther basische Anteile ausschütteln. Die Verbindung läßt sich durch Kochen mit konz. HCl nicht verändern. Durch Lösen des Jodides in Methanol, Schütteln mit Ag_2O und Verdampfen der filtrierten Lösung läßt sich die quartäre Base kristallin erhalten. Das Chlorid der Quartärverbindung (XIII) geht beim Erhitzen auf seinen Schmp. (210—215°) unter Gasentwicklung (Methylchlorid) in die Base (XII), identifiziert als Jodid (Schmp. 150—155°, über.