

Gebundener Formaldehyd:	Ber. (für B. 3 HCl) 2,68%	Gef. 2,0%
	Ber. (für B. 4 HCl) 2,78%	
$C_{59}H_{80}O_8N_4 \cdot xHCl$	Chloridgehalt: Ber. (für B. 3 HCl) 9,85%	Gef. 10,3%
	Ber. (für B. 4 HCl) 12,72%	

Verhalten von N-Methylol-emetin und Bis-emetino-methan gegen 65%ige Schwefelsäure

Etwa 100 mg N-Methylol-emetin bzw. Bis-emetino-methan wurden in einem Gemisch von 4 ml 81%iger Schwefelsäure und 1 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde 20 Min. bei 80° gehalten. Dann wurden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 45 ml Eiswasser zugegeben.

a) Mit 0,1 ml dieser Verdünnung wurde direkt die Chromotropsäurereaktion durchgeführt. Es war kein Formaldehyd nachweisbar.

b) 0,1 ml der Verdünnung wurde mit 0,9 ml Wasser versetzt und 20 Min. bei 80° am Rückflußkühler erhitzt. Mit der Chromotropsäurereaktion waren nun etwa 90% des in den Ausgangsstoffen vorhandenen abspaltbaren Formaldehyds nachweisbar.

c) 0,1 ml der Verdünnung wurde alkalisiert. Es war Formaldehyd in der gleichen Menge wie bei b) nachweisbar.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. H. Auterhoff, Tübingen, Wilhelmstr. 90.

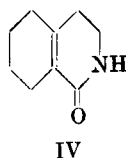
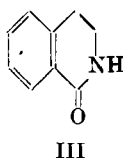
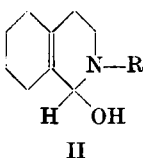
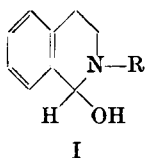
1706. Woldemar Schneider und Bertold Müller Beiträge zur Chemie der Carbinolamine II¹⁾

Synthesen von Hydroisocarbostrylen*)

Aus dem Pharmaz.-chem. Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe
und dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Brsg.

(Eingegangen am 1. August 1958)

Zur Synthese cyclischer Carbinolamine vom Typus der Py-Tetrahydro-isochinolone ist, wie in der 1. Mitteilung¹⁾ am Beispiel des Hydrastinins gezeigt werden konnte, die partielle Reduktion der entsprechenden Laktame mit $\frac{1}{4}$ Mol Lithium-aluminiumhydrid geeignet. Für die Synthese von Carbinolaminen der Typen I und II nach diesem Verfahren benötigten wir das 3,4-Dihydro-isocarbostryl (III) sowie das 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-isocarbostryl (IV).

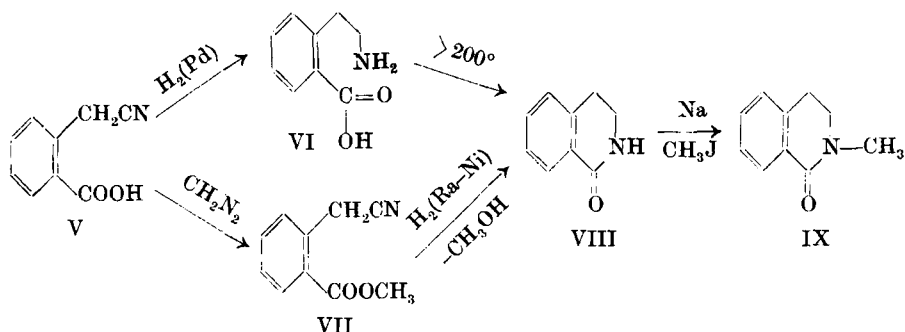


3,4-Dihydro-isocarbostryle lassen sich allgemein aus 2-Carboxy- β -phenyl-äthylaminen durch thermische Wasserabspaltung gewinnen. Die einfachste derartige

*) Herrn Prof. Dr. K. Bodendorf zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ I. Mitteilung: W. Schneider, B. Müller, Liebigs Ann. Chem. 615, 34 (1958).

Aminosäure VI kann nach *M. Fujisawa*²⁾ durch Hydrierung von 2-Carboxybenzylcyanid (V) mittels Paladium-Tierkohle erhalten werden. Wenn man das entsprechende 2-Carbomethoxybenzylcyanid (VII) einsetzt, gelingt es, Hydrierung und Cyclisierung in einer Stufe durchzuführen, da sich nach *H. Rupe* und *B. Pieper*³⁾ ω -Cyano-carbonsäureester in Gegenwart von Raney-Nickel katalytisch dann zu Laktamen cyclisieren lassen, wenn die primär entstehende Aminogruppe eine zum Ringschluß günstige Stellung zur Estergruppierung aufweist.



Das benötigte 2-Carbomethoxybenzylcyanid (VII) wurde durch Veresterung der Säure (V) mit Diazomethan erhalten. Der analysenreine Ester VII schmilzt bei 48°, während *T. S. Osdene* und *G. M. Timmis*⁴⁾ für die gleiche Verbindung den Schmelzpunkt bei 42° angeben. Die Hydrierung wurde in einem Äthanol/Essigester/Wassergemisch durchgeführt, um den Ester in Lösung zu halten. Die bei Zimmertemperatur unter Normaldruck durchgeführte Hydrierung verläuft langsam und benötigt z. B. für 22 g Cyanoester VII etwa 22 Stunden, wobei 93% der theoretischen Wasserstoffaufnahme erreicht werden. Aus dem Reaktionsprodukt läßt sich durch Kristallisation aus Petroläther oder durch Destillation sofort das 3,4-Dihydroisocarbostyryl (VIII) in einer Ausbeute von 73% d. Th. isolieren. Die Cyclisierung unter Alkoholabspaltung verhindert die Bildung von sekundärem Amin, das aus dem intermediär auftretenden Imin und bereits entstandenen primärem Amin unter Eliminierung von Ammoniak entstehen würde.

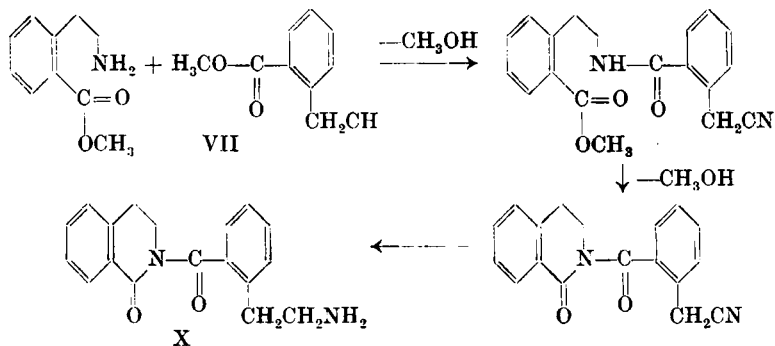
Nimmt man die Aufarbeitung des braunen, öligen Reaktionsproduktes aus der Hydrierung von VII durch Umkristallisieren aus heißem Petroläther vor, so kann sowohl aus dem darin nichtlöslichen, öligen Rückstand als auch aus der Mutterlauge eine Base als Perchlorat in geringer Ausbeute abgetrennt werden. Die Analyse ergab, daß auf 1 Mol Perchlorsäure 2 Mole Dihydroisocarbostyryl entfallen. Die nach *Rast* durchgeführte Molekulargewichtsbestimmung ergab Werte, die 19 bzw. 22% unter dem aus der Analyse berechneten Molekulargewicht liegen. Da einerseits die Molekulargewichtsbestimmungen nur unter Zersetzung durchgeführt wer-

²⁾ *M. Fujisawa*, J. Pharm. Soc. (Japan) 64, Nr. 11 A, 63 (1944); [C. A. 45, 5695 (1951)].

³⁾ *H. Rupe*, *B. Pieper*, Helv. Chim. Acta 13, 459 (1930).

⁴⁾ *T. S. Osdene* und *G. M. Timmis*, Chem. and Ind. 1954, 404.

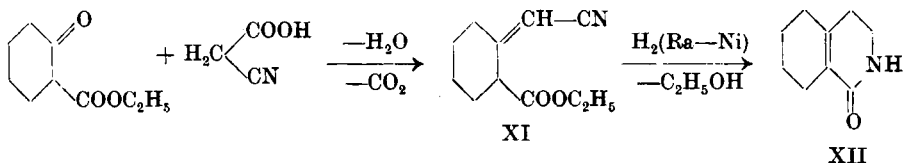
den konnten, andererseits mit der Möglichkeit zur Dissoziation des Salzes zu rechnen ist, kann das gefundene Molekulargewicht (320 bzw. 308) nur als Minimalwert betrachtet werden. Die basischen Eigenschaften der Verbindung lassen Struktur X als wahrscheinlich erscheinen.



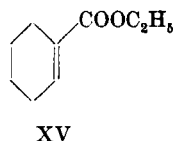
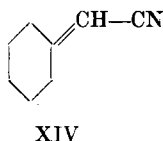
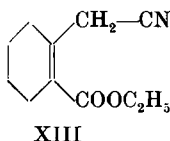
Die Entstehung von X ist durch Kondensation unter Austritt von 1 Mol Alkohol zu erklären, wobei die primäre Aminogruppe eines bereits reduzierten Moleküls mit der Carbonestergruppe eines zweiten, noch nicht angegriffenen Moleküls der Ausgangssubstanz VII reagiert. In einer zweiten Kondensation wird dann erst das Isochinolin-Gerüst gebildet und schließlich die Nitrilgruppe reduziert. Die beiden letztgenannten Stufen können eventuell auch in umgekehrter Reihenfolge ablaufen. Ein Konstitutionsbeweis für die diskutierte Struktur konnte vorläufig wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge nicht geführt werden.

Das N-Methyl-3,4-dihydro-isocarbostyryl (IX) wurde auf dem allgemein üblichen Weg durch Umsatz des Natriumsalzes von VIII mit Methyljodid gewonnen.

Die Synthese des 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-isocarbostyryls (XII) wurde auf prinzipiell gleichem Wege wie beim 3,4-Dihydroderivat (VIII) durchgeführt. Das als Ausgangsmaterial dienende 2-Carbäthoxy-cyclohexylden-acetonitril (XI) wurde durch Kondensation von Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester-1 mit Cyansäure in Gegenwart von Ammoniumacetat erhalten.



In Verbindung XI besteht die Möglichkeit zur Wanderung der C=C-Doppelbindung aus der Konjugation zur Nitrilgruppe in Konjugation zur Carbonestergruppe (XIII). Die Klärung dieser Frage wurde durch Vergleich der IR-Spektren von Cyclohexyldenacetonitril (XIV) und Cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester (XV) mit dem IR-Spektrum von XI ermöglicht (Tabelle 1).



Die Lage der C=C-Bande von XI bei 1631 cm^{-1} entspricht derjenigen von XIV; daneben tritt eine schwache Schulter bei 1645 cm^{-1} auf, die nahe der entsprechenden Bande von XV liegt. Die Carbonylbande von XI bei 1727 cm^{-1} liegt höher als die von XV; hingegen wird noch eine Schulter bei etwas niedrigerer Wellenzahl als der von XV angetroffen. Die Nitrilbanden sind verdoppelt und erscheinen bei XI und XIV bei gleicher Wellenzahl; sie zeigen aber verschiedene Intensitäten. Auf der Basis dieser Befunde kann dem Reaktionsprodukt die Struktur XI zugeordnet werden. Die in dem IR-Spektrum von XI beobachteten Schultern bei 1706 und 1645 cm^{-1} lassen auf eine nur in sehr geringem Umfang stattgefundene Isomerisierung zu XIII schließen.

Tabelle 1

	XIV		XV		XI	
	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I
$\nu >\text{C}=\text{C}<\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$	2994	w	2994	w	2994	w
$\nu -\text{C}\equiv\text{N}$	2247	s	—	—	2247	m
	2212	s	—	—	2212	s
$\nu >\text{C}=\text{O}$	—	—	—	—	1727	s
	—	—	1712	s	1706	w
$\nu >\text{C}=\text{C}<$	1631	s	—	—	1631	s
	—	—	1650	s	1645	w

Bei der reduktiven Cyclisierung vom XI zu XII, die ebenfalls wie bei VII zu VIII in einem Äthanol/Essigester/Wasser-Gemisch mit Raney-Nickel durchgeführt wurde, mußte im Gegensatz zu jener Verbindung auf etwa 50 bis 55° erwärmt werden, da bei Zimmertemperatur keinerlei Wasserstoffaufnahme stattfand. Die Hydrierung wurde nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff abgebrochen. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Wasser und Benzol schmilzt das in Nadeln kristallisierende XII bei 194° .

Um zu beweisen, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt um das gesuchte 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-isocarbostyryl (XII) handelt, wurden die IR-Spektren in KBr und CHCl_3 aufgenommen und mit denjenigen des α -Piperidons verglichen (Tabelle 2). Die C=O-Bande des Reaktionsproduktes XII liegt bei 1661 cm^{-1} (KBr) bzw. bei 1647 cm^{-1} (CHCl_3) innerhalb des für 6-Ringlaktame charakteristischen Bereichs. Die geringfügige Verschiebung der C=O-Bande nach kleinerer Wellenzahl in Lösung wird durch die Konjugation der Carbonylgruppe zur C=C-

Bindung bedingt. Das Fehlen einer Bande für letztere beweist, daß die Doppelbindung in 9,10-Stellung liegt, die durch die Symmetrie vom Typ $R_1R_2C=CR_3R_4$ IR-inaktiv sein muß. Eine Schulter bei 1629 cm^{-1} ist zwar für eine $C=C$ -Bindung charakteristisch. Die geringe Intensität läßt jedoch höchstens vermuten, daß bei der Cyclisierung zu XII die Doppelbindung nicht vollständig in die angegebene Konjugation zur Carbonylgruppe gewandert ist, so daß noch eine untergeordnete Menge eines isomeren Hexahydro-isocarbostyrils vorliegen kann. Die NH-Bande des KBr-Preßlings liegt bei 3205 cm^{-1} , eine Lage, die für assoziiertes NH normal ist. In diesem Bereich liegt auch die erste Oberschwingung der Carbonylbande ($2\nu\text{ CO}$) bei 3311 cm^{-1} . Das Lösungsspektrum zeigt keine Bande mehr, die assoziiertem NH zukommt. Hingegen tritt die freie NH-Valenzschwingung bei 3425 cm^{-1} als scharfe Bande auf. Auf der Basis dieser Beobachtung läßt sich auch der hohe Schmelzpunkt von XII als Folge der Assoziation erklären. Bei dem zum Vergleich herangezogenen α -Piperidon ist in Lösung die Assoziation nicht vollständig aufgehoben. Die NH-Bande des festen α -Piperidons liegt bei 3236 cm^{-1} . Die in CCl_4 gelöste Substanz weist eine schwache Bande bei 3425 cm^{-1} auf, die freiem NH zuzuordnen ist, während der Restbestand an assoziierten NH bei 3185 cm^{-1} erscheint. Die CO-Bande des festen Piperidons liegt bei 1669 cm^{-1} , die der gelösten Substanz bei 1678 cm^{-1} . Daß in Lösung die Assoziation des Hexahydro-isocarbostyrils (XII) völlig zugunsten des freien Lactams zurückgedrängt ist, dürfte auf den Einfluß der zur Carbonylgruppe konjugierten Doppelbindung zurückzuführen sein. Die spektroskopischen Untersuchungen zeigen also, daß die reduktive Cyclisierung von XI zum 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-isocarbostyryl (XII) führt⁵⁾.

Tabelle 2

	XII				α -- Piperidon			
	fest (KBr)		Lsg. (CHCl_3)		fest		Lsg. (CCl_4)	
	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	cm^{-1}	I
$\nu >C=O$	1661	s	1647	s	1669	s	1678	s
$2\nu C=O$	3311	w	—	—	—	—	—	—
$\nu >C=C<$	1629	w	1629	w	—	—	—	—
$\nu\text{ NH assoz.}$	3205	s	—	—	3236	s	3185	m
$\nu\text{ NH frei}$	—	—	3425	s	—	—	3425	w

Beschreibung der Versuche

2-Carbomethoxy-benzylcyanid (VII) — 31 g 2-Carboxy-benzylcyanid werden in 250 ml Äther gelöst und innerhalb einer Stunde mit einer ätherischen Diazomethanlösung, aus 30 g Nitrosomethylharnstoff bereitet, versetzt. Nach dreitägigem Stehen bei

⁵⁾ Die Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer Modell 21 (NaCl-Prisma) aufgenommen. Sie finden sich in der Diplomarbeit B. Müller, Freiburg/Brsg. 1957.

Zimmertemperatur wird der Äther zusammen mit nicht verbrauchtem Diazomethan abdestilliert. Der alsbald erstarrende Rückstand wird im Vakuum destilliert. Sdp.₁₀⁻³ 84 bis 86°. Schmp. 48° (aus Petroläther).

Ausbeute 24,5 g (73% d. Th.).

$C_{10}H_9NO_2$ (175,18)	Ber.: C 68,57	H 5,14	N 8,00
	Gef.: „ 68,31	„ 5,16	„ 8,06
	„ 68,36	„ 5,17	

3,4-Dihydro-isocarbostyryl (VIII) — 22 g VII werden in einem Gemisch aus 130 ml Äthanol, 50 ml Essigester und 130 ml Wasser gelöst und mit ca. 4 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Ber. Aufnahme: 5,78 l für 2 Mol Wasserstoff pro Mol VII. Gef. Aufnahme: 5,36 l innerhalb von 22 Stdn. (93% d. Th.). Nach Absaugen des Katalysators und Nachwaschen mit Äthanol wird das Lösungsmittel aus dem Filtrat zunächst unter Normaldruck, zum Schluß im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende braune Öl wird mehrmals mit etwas heißem Petroläther gewaschen, bis Kristallisation ansetzt. Farblose Nadeln aus Petroläther. Schmp. 58°.

Ausbeute 13,5 g (73% d. Th.).

Die Kristalle lassen sich auch durch Destillation reinigen. Sdp._{0,1} 125—127°.

Substanz X — Der ölige Rückstand, der beim Eindampfen der Mutterlauge von VIII zurückbleibt, liefert in alkoholischer Lösung mit Perchlorsäure ein Salz, welches nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform in derben, farblosen Kristallen erhalten wird. Schmp. 117—118°.

Ausbeute ca. 0,5 g.

$C_{18}H_{19}ClN_2O_6$ (394,81)	Ber.: C 54,76	H 4,85	N 7,09	Cl 8,98
	Gef.: „ 54,04	„ 4,69	„ 7,20	„ 9,45

Mol.-Gew.-Bestimmung nach *Rast* in Campher: 320, 308.

Die Schmelze zeigt durch Braunfärbung Zersetzung an.

2-Methyl-3,4-dihydro-isocarbostyryl (IX) — 8,5 g VIII, in 400 ml trockenem Benzol gelöst, werden etwa 7 Stdn. lang mit 2 g Natriumgriß bis zur völligen Auflösung des Natriums unter kräftigem Rühren unter Rückfluß gekocht. Ohne das anfallende, rein weiße Natriumsalz zu isolieren, werden nach Erkalten des Gemisches unter weiterem Rühren 8,5 g Methyljodid hinzugegeben. Es wird noch 1½ Stdn. bis zur restlosen Abscheidung von Kochsalz gekocht. Nach Absaugen und Waschen mit Benzol wird das Lösungsmittel abgedampft. Das hinterbleibende Öl wird im Vakuum destilliert. Sdp._{0,4} 118°.

Ausbeute 7,6 g (82% d. Th.).

Nach Destillation über eine Drehbandkolonne ist das Öl analysenrein. Sdp.₆ 157°.

$C_{10}H_{11}NO$ (161,20)	Ber.: C 74,05	H 6,88	N 8,69
	Gef.: „ 73,81	„ 7,03	„ 8,38
	„ 73,97	„ 7,06	

2-Carbäthoxy-cyclohexylden-acetonitril (XI) — 107 g Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester — 1, 65 g Cyanessigsäure, 5,5 g NH_4 -acetat und 70 ml Benzol werden 2½—3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das sich bildende Reaktionswasser wird durch einen Wasserabscheider aus dem Reaktionsgemisch entfernt (ber. 11,3 ml H_2O ; gef. 13 ml H_2O). Nach Beendigung der Wasserabscheidung wird das Lösungsmittel abgezogen. Zur Decarboxylierung wird der Rückstand langsam destilliert. Das schwach trübe Destillat wird in Äther aufgenommen, zweimal mit etwas Wasser gewaschen und anschließend

über CaCl_2 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird über eine Vireux-Kolonne fraktioniert. Nach dreimaliger Destillation ist das Öl analysenrein. Sdp.₁₂ 155—157°.

Ausbeute 88 g (73% d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193,24)	Ber.: C 68,32	H 7,82	N 7,27
	Gef.: „ 68,17	„ 7,91	„ 7,30
	„ 68,31	„ 7,85	„ 7,19

3, 4, 5, 6, 7, 8-Hexahydro-isocarbostyryl (XII) — 30 g XI werden in einem Gemisch aus 100 ml Äthanol, 40 ml Essigester und 100 ml Wasser gelöst und mit Raney-Nickel bei 50—55° hydriert. Infolge Inaktivierung des Katalysators, welche Abfall der Hydriergeschwindigkeit bedingt, muß der Katalysator etwa zweimal erneuert werden.

Ber. Aufnahme: 7,5 l für 2 Mol Wasserstoff pro Mol XI.

Gef. Aufnahme: 7,84 l innerhalb 26 Std.

Nach Absaugen des Katalysators und Nachwaschen mit Äthanol wird das Lösungsmittel zuerst unter Normaldruck, zum Schluß im Vakuum abdestilliert. Nach dem Erkalten hinterbleibt eine ölige Kristallmasse, die durch Absaugen von anhaftendem, braunem Öl befreit wird. Die Vorreinigung der Kristalle erfolgt durch Sublimation. Durch verlustreiches abwechselndes Umkristallisieren aus Wasser und Benzol erhält man weiße Nadeln. Schmp. 194°. Rohausbeute 16 g (68% d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ (151,2)	Ber.: C 71,49	H 8,67	N 9,27
	Gef.: „ 71,15	„ 8,81	„ 9,26

Mol.-Gew.-Bestimmung nach *Rast* in Campher: 149,3

Anschrift: Doz. Dr. W. Schneider, Pharmaz.-chem. Inst. d. Techn. Hochschule Karlsruhe, Kaiserstr. 12.

1707. Horst Böhme und Klaus Kreitz

Über Umsetzungsprodukte aus cyclischen β -Ketocarbonsäureestern und α -halogenierten Thioäthern oder Äthern*)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 15. Juli 1958)

Wie wir früher gezeigt haben, lassen sich β -Ketocarbonsäureester mit α -halogenierten Thioäthern unter Bildung von Alkylmercaptomethyl-Derivaten umsetzen¹⁾. Es war zu erwarten, daß in analoger Weise aus Cyclopentanon- oder Cyclohexanon-o-carbonsäureestern schwefelhaltige Abkömmlinge des Cyclopentans bzw. Cyclohexans entstehen, die durch ihre verschiedenen reaktionsfähigen Gruppen zu einer Reihe weiterer Umsetzungen befähigt sein sollten²⁾.

Das Kaliumsalz des Cyclopentanon-o-carbonsäure-methylesters³⁾ (I) reagierte mit Chlormethyl-methyl-sulfid⁴⁾ in benzolischer Lösung und lieferte den gesuchten 2-Methylmercaptomethyl-cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester (II), ein

*) Herrn Prof. Dr. K. Bodendorf zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ H. Böhme und E. Mundlos, Chem. Ber. 86, 1414 (1953).

²⁾ Vgl. R. Mayer, Angew. Chem. 68, 169 (1956).

³⁾ R. Mayer und E. Alder, Chem. Ber. 88, 1866 (1955).

⁴⁾ H. Böhme und H. J. Gran, Liebigs Ann. Chem. 581, 133 (1953).