

18. Über Cyclopentano-2,3-pyrrolidin

von V. Prelog und S. Szpilfogel.

(23. XII. 44.)

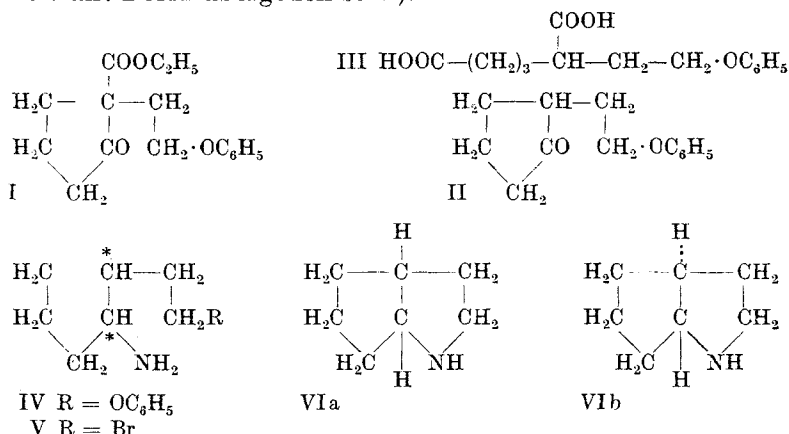
Für einige Veratrum- und Solanum-Alkaloide wurden in letzter Zeit Formeln vorgeschlagen, in welchen das bicyclische Gerüst des Cyclopentano-2,3-pyrrolidins vorkommt¹⁾. Das Cyclopentano-2,3-pyrrolidin selbst, von dem theoretisch zwei diastereomere racemische Formen, VIa und VIb, möglich sind, ist indessen bisher nicht beschrieben worden. Eines der Diastereomeren liess sich nun auf folgendem Wege herstellen. Der Kalium-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester gab mit β -Phenoxy-äthyl-bromid den 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (I). Durch Erhitzen mit wässrig-alkoholischer Salzsäure erhielt man daraus das 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2) (II). Mit methylalkoholischer Kalilauge bildeten sich aus dem β -Keto-ester nur geringe Mengen des Ketons, während als Hauptprodukt die α -(β -Phenoxy-äthyl)-adipinsäure (III) entstand. Das Oxim des 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanons-(2) wurde entweder mit Natrium und absolutem Alkohol oder, in schlechterer Ausbeute, katalytisch mit Platinoxid-Katalysator in alkoholischer Lösung reduziert. In beiden Fällen isolierten wir als Hauptprodukt dieselbe diastereomere Form des 1-(β -Phenoxy-äthyl)-2-amino-cyclopentans (IV). Durch Erhitzen mit rauchender Bromwasserstoffsäure im Einschlussrohr auf 120°–130° erhielten wir daraus das Hydrobromid eines 1-(β -Brom-äthyl)-2-amino-cyclopentans (V). Dieses wurde schliesslich mit verdünnter Natronlauge in eine farblose, flüssige Base C₇H₁₃N übergeführt, die in Form ihres Pikrates isoliert und durch weitere krystalline Salze charakterisiert wurde. Durch einen negativ verlaufenen Hydrierungsversuch konnten wir uns überzeugen, dass die Base gesättigt ist und dass sie demnach wirklich die erwartete bicyclische Struktur VI besitzt.

Es ist uns bisher nicht gelungen, durch die Herstellung des zweiten möglichen diastereomeren 1-(β -Phenoxy-äthyl)-2-amino-cyclopentans (IV)²⁾ auf gleichem Wege das zweite Cyclopentano-2,3-pyrrolidin zu erhalten. Ebenso war es uns nicht möglich zu entscheiden, ob die hergestellte Verbindung die cis-Konfiguration VIa oder die trans-Konfiguration VIb besitzt. Da nach bisherigen Erfahrungen bei der alkalischen Reduktion der α -substituierten Cyclanon-oxime

¹⁾ Vgl. V. Prelog und S. Szpilfogel, *Helv.* **25**, 1306 (1942); A. Rothen und L. C. Craig, *Am. Soc.* **65**, 1102 (1943).

²⁾ Z. B. durch Reduktion des 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-oxims in saurer Lösung.

hauptsächlich trans-Amino-Derivate entstehen, könnte man mit Vorbehalt annehmen, dass die Verbindungen IV, V und das erhaltene Cyclopentano-2,3-pyrrolidin trans-Derivate sind. Als Einwand gegen die „gespannte“, energiereichere¹⁾ trans-Konfiguration des bicyclischen Gerüsts könnte die Stabilität der Base betrachtet werden; sie verträgt das Erhitzen mit konz. Salzsäure unter Bedingungen, bei welchen das energiereichere cis-Dekahydro-chinolin in die energieärmere trans-Form übergehen soll²⁾.



Experimenteller Teil³⁾.

(Mitbearbeitet von Fr. D. Meier und den HH. H. Kubli und K. Herzog.)

1-(β-Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (I).

In einem Dreihalskolben mit mechanischer Rührung, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 12,9 g Kalium unter 210 cm³ Benzol pulverisiert. In die Suspension tropfte man unter Rühren bei Zimmertemperatur 48,0 g Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester⁴⁾ ein und setzte darauf 0,1 g trockenes Natriumjodid und 62,0 g β-Phenoxy-äthyl-bromid⁵⁾ zu. Das Gemisch wurde unter Rühren 48 Stunden in einem 100° warmen Ölbad erhitzt, wobei sich allmählich Kaliumbromid abschied. Nach dem Abkühlen versetzte man das Reaktionsgemisch mit Eiswasser und extrahierte das ausgeschiedene Öl mit Äther. Die Ätherauszüge wurden mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Nach einem beträchtlichen Vorlauf, der grösstenteils aus Ausgangsprodukten bestand, ging der 1-(β-Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester als farbloses Öl zwischen 145—170° bei 2 mm über; Ausbeute 42,5 g (50% der Theorie). Zur Analyse wurde mehrmals im Hochvakuum rektifiziert.

3,852 mg Subst. gaben 9,796 mg CO₂ und 2,491 mg H₂O

C₁₆H₂₀O₄ Ber. C 69,54 H 7,30%

Gef. „ 69,40 „ 7,24%

¹⁾ Vgl. die Verhältnisse bei dem analog gebauten alicyclischen Bicyclo-[0,3,3]-octan, J. W. Barrett und R. P. Linstead, Soc. 1935, 436.

²⁾ G. R. Clemons, J. G. Cook und R. Raper, Soc. 1938, 1183.

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁴⁾ Hergestellt nach P. S. Pinkney, Organic Syntheses 17, 30 (1937).

⁵⁾ Hergestellt nach C. S. Marvel und A. L. Tannenbaum, Organic Syntheses 9, 72 (1929).

1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2) (II).

30 g des β -Keto-esters wurden mit 26 cm³ konz. Salzsäure und 10 cm³ Alkohol 60 Stunden am Rückfluss gekocht. Darauf dampfte man den Alkohol im Vakuum ab und schüttelte das Produkt mit Äther aus. Die Ätherauszüge wurden mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und destilliert. Das 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2) destillierte als farbloses Öl zwischen 150—177° bei 11 mm; Ausbeute 14,35 g (65% der Theorie).

Das Oxim wurde durch Stehenlassen von 14,35 g Keton mit einer filtrierten Hydroxylaminacetat-Lösung hergestellt, die aus 16,2 g Hydroxylaminhydrochlorid und 32,5 g Natriumacetat in etwa 100 cm³ Methanol bereitet worden ist. Durch Umkrystallisation der über Nacht ausgeschiedenen Krystalle aus Benzol-Petroläther erhielt man 11,3 g (74% der Theorie) eines bei 80—82° schmelzenden Oxims. Zur Analyse wurde aus denselben Lösungsmitteln bis zum konst. Smp. 86,5—87,5° umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,757 mg Subst. gaben 9,796 mg CO₂ und 2,594 mg H₂O
 $C_{13}H_{17}O_2N$ Ber. C 71,20 H 7,81%
 Gef. „ 71,16 „ 7,73%

α -(β -Phenoxy-äthyl)-adipinsäure (III).

4,45 g 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester wurden mit 30 cm³ 1-n. methylalkoholischer Kalilauge über Nacht stengelassen und dann 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Der Methylalkohol wurde darauf abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Aus dem Ätherauszug schüttelte man die sauren Anteile mit verdünnter Natronlauge aus. Die aus den alkalischen Auszügen durch Ansäuern und Ausziehen mit Äther erhaltene Säure erstarrte zu einem Krystallkuchen (3,0 g, 75 % der Theorie). Durch Umlösen aus Benzol-Petroläther erhielt man daraus farblose Krystalle vom Smp. 101,5—102,5°, die zur Analyse bei 70° im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,756 mg Subst. gaben 8,701 mg CO₂ und 2,350 mg H₂O
 $C_{14}H_{18}O_6$ Ber. C 63,14 H 6,81%
 Gef. „ 63,22 „ 7,00%

Es liegt demnach die α -(β -Phenoxy-äthyl)-adipinsäure vor.

Die neutralen Anteile (0,93 g) wurden durch Überführung in das Oxim vom Smp. 83 bis 84° als 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2) identifiziert.

1-(β -Phenoxy-äthyl)-2-amino-cyclopentan (IV).

a. durch Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol. Zu einer siedend heißen Lösung von 11,9 g 1-(β -Phenoxy-äthyl)-cyclopentanon-(2)-oxim in 350 cm³ absolutem Alkohol wurden 30 g Natrium auf einmal zugegeben. Das Natrium löste sich im Verlauf von 20 Minuten. Man kochte kurz auf, versetzte das Reaktionsgemisch mit 250 cm³ Wasser und destillierte den Alkohol ab. Der stark alkalische, wässrige Kolbenrückstand wurde mit Äther ausgeschüttelt. Aus den ätherischen Auszügen wurden die Basen mit verdünnter Salzsäure gewonnen und auf übliche Weise durch Versetzen mit Kalilauge und Aufnehmen in Äther isoliert. Die neutralen Anteile (3,35 g), welche nicht in verdünnter Salzsäure übergingen, krystallisierten nach dem Abdampfen des Äthers und wurden als unverändertes Ausgangsmaterial identifiziert. Aus den basischen Anteilen wurde durch Destillation 6,0 g (76,5% der Theorie) eines farblosen Öls erhalten, welches in einem Kragenkolben bei 0,1 mm von 124—126° Badtemperatur siedete. Zur Analyse wurde im Hochvakuum rektifiziert.

3,910 mg Subst. gaben 10,883 mg CO₂ und 3,232 mg H₂O
 $C_{13}H_{19}ON$ Ber. C 76,05 H 9,33%
 Gef. „ 75,96 „ 9,25%

Das Pikrat der Base krystallisierte aus wässerigem Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 142,5—144°, welche zur Analyse bei 70° im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,750 mg Subst. gaben 7,191 mg CO₂ und 1,644 mg H₂O

C₁₉H₂₂O₈N₄ Ber. C 52,53 H 5,10%

Gef. „ 52,33 „ 4,91%

Das Hydrobromid krystallisierte nach Umlösen aus Methanol-Äther in farblosen Krystallen vom Smp. 148—149°.

b. durch katalytische Hydrierung. 7,1 g Oxim gelöst in 320 cm³ Feinsprit wurden mit einem vorreduzierten Katalysator aus 0,75 g Platinosyd hydriert. Nach 65 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand: verbr. 1205 cm³, ber. 1450 cm³ (0°, 760 mm). Der Katalysator wurde darauf abfiltriert und der Alkohol, welcher stark nach Ammoniak roch, abdestilliert. Aus dem Rückstand erhielt man auf übliche Weise 2,3 g unverändertes Ausgangsmaterial und 2,3 g Base, welche bei 0,1 mm und 124—130° Badtemperatur destillierte. Durch Überführung in das krystalline Pikrat und Hydrobromid konnte gezeigt werden, dass der Hauptanteil dieser Base mit dem durch Reduktion mit Natrium und abs. Alkohol erhaltenen Produkt identisch ist.

1-(β-Brom-äthyl)-2-amino-cyclopentan (V).

Hydrobromid. 7,4 g 1-(β-Phenoxy-äthyl)-2-amino-cyclopentan-hydrobromid wurden mit 50 cm³ 62-proz. Bromwasserstoffsäure 15 Stunden im Einschlussrohr auf 120—130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt verdünnte man mit Wasser und dampfte die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle entfärbt und wieder zur Trockne eingedampft. Das krystalline Hydrobromid löste man darauf aus Essigester um; Ausbeute 4,7 g (67,5% der Theorie), Smp. 140,5°. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

3,678 mg Subst. gaben 4,149 mg CO₂ und 1,716 mg H₂O

C₇H₁₃NBr₂ Ber. C 30,79 H 5,54%

Gef. „ 31,11 „ 5,22%

Cyclopentano-2,3-pyrrolidin (VIa oder b).

Eine Lösung von 3,7 g 1-(β-Brom-äthyl)-2-amino-cyclopentan-hydrobromid in 370 cm³ Wasser wurde während 4 Stunden bei 45—50° in 370 cm³ 0,1-n. Natronlauge eingetropft. Die gebildeten flüchtigen Basen wurden darauf mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat verbrauchte zur Neutralisierung 123 cm³ 0,1-n. Salzsäure (90% der Theorie). Die eingedampfte Lösung des Hydrochlorids wurde mit der berechneten Menge Natriumpikrat in konzentrierter wässriger Lösung gefällt. Das zuerst ölige Pikrat erstarrte nach einigem Stehen; Ausbeute 3,75 g. Zur Analyse wurde aus wässerigem Alkohol umkrystallisiert und bei 70° im Hochvakuum getrocknet, wonach die Verbindung bei 103—104° schmolz. Die nichtgetrockneten, wahrscheinlich Krystall-Lösungsmittel enthaltenden Präparate schmolzen niedriger.

3,842 mg Subst. gaben 6,424 mg CO₂ und 1,593 mg H₂O

C₁₃H₁₆O₇N₄ Ber. C 45,88 H 4,74%

Gef. „ 45,63 „ 4,64%

Aus 4,75 g Pikrat wurde die Base in Freiheit gesetzt und mit Wasserdampf destilliert. Aus den ersten 50 cm³ des Destillates, welches mit Kaliumhydroxyd gesättigt wurde, extrahierte man die Base mit Äther. Nach dem Abdestillieren des Äthers mit einer Widmer-Kolonne destillierte man den Rückstand mit einer Mikro-Kolonne nach L. C. Craig¹⁾. Bei 12 mm Druck und 75° Badtemperatur ging ein farbloses Öl mit folgenden Eigenschaften über: Sdp. 731 mm 151—155° (nach Siwoloboff); d₄²¹ = 0,9478; n_D²¹ = 1,4867; M_D ber. 33,72, gef. 33,72.

3,773 mg Subst. gaben 10,448 mg CO₂ und 3,943 mg H₂O

C₇H₁₃N Ber. C 75,61 H 11,79%

Gef. „ 75,57 „ 11,70%

¹⁾ Ind. Engin. Chem. (Anal. Ed.) 9, 441 (1937).

Das Styphnat der Base krystallisierte aus Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 184—184,5° (Zers.). Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,764 mg Subst. gaben 6,050 mg CO₂ und 1,545 mg H₂O

C₁₃H₁₆O₈N₄ Ber. C 43,82 H 4,53%

Gef. „ 43,87 „ 4,60%

Das Pikrolonat bildete aus Methanol orangefarbene Plättchen vom Smp. 239,5° (Zers.). Zur Analyse wurde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,650 mg Subst. gaben 7,274 mg CO₂ und 1,808 mg H₂O

C₁₇H₂₁O₅N₅ Ber. C 54,39 H 5,64%

Gef. „ 54,39 „ 5,54%

Bei einem Hydrierungsversuch unter Einsatz von 80 mg Base in 2,5 cm³ Methanol mit einem vorhydrierten Katalysator aus 20 mg Platinoxid wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

110 mg Base wurde 18 Stunden mit 3 cm³ konz. Salzsäure im Einschlussrohr auf 120° erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde das Hydrochlorid der Base mit Natriumpikrat in das Pikrat des Ausgangsproduktes übergeführt.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

19. Versuche zur Herstellung von 3-Vinyl-piperidinen

von V. Prelog und E. Moor.

(23. XII. 44.)

Für die Herstellung des Homomerochinens (β -[3-Vinyl-piperidyl-(4)]-propionsäure), eines Zwischenproduktes für Synthesen in der China-Alkaloid-Reihe¹⁾, sind Reaktionen, welche zu 3-Vinyl-piperidin-Derivaten führen, von Wichtigkeit. Nach Angaben von A. Lipp und E. Widmann²⁾, sowie von H. A. Iddles, E. H. Lang und D. C. Gregg³⁾ sollen die 3-Vinyl-piperidine Ia bzw. Ib leicht durch saure Wasserabspaltungsmittel aus den 3-(α -Oxy-äthyl)-piperidinen IIa bzw. IIb entstehen. Da sowohl die Konstitution als auch die Einheitlichkeit der beschriebenen ungesättigten Basen nicht als bewiesen betrachtet werden kann, untersuchten wir etwas eingehender die ungesättigten Basen, welche aus dem leicht zugänglichen Gemisch der diastereomeren 1,4-Dimethyl-3-(α -oxy-äthyl)-piperidine (IIc)⁴⁾ durch Wasserabspaltung entstehen. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei der

¹⁾ Vgl. M. Prečlenik und V. Prelog, *Helv.* **26**, 1965 (1943).

²⁾ A. **289**, 173 (1896); **294**, 135, 149 (1897); **409**, 79 (1915).

³⁾ Am. Soc. **59**, 1945 (1937).

⁴⁾ V. Prelog, A. Komzak und E. Moor, *Helv.* **25**, 1661 (1942).