

{1.3-Dimethyl-indolyl-(2)}-acetonitril (VIII): Die Lösung von 0.98 g (3 mMol) des Dimethylsulfat-Anlagerungsproduktes an VII in 25 ccm Glykol-monoäthyläther wurde mit 0.44 g (9 mMol) Natriumcyanid versetzt, 2 Stdn. zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand nahm man in Wasser auf und filtrierte das braunrote, teilweise kristallin ausfallende Reaktionsprodukt (0.55 g vom Schmp. 78–81°) ab. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan unter Zugabe von A-Kohle erhielt man farblose Stäbchen vom Schmp. 108°.

$C_{12}H_{12}N_2$ (184.2) Ber. C 78.24 H 6.56 N 15.21 Gef. C 78.20 H 6.54 N 15.03

Eine kleine Menge VIII wurde durch 12 stdg. Erhitzen mit 20-proz. Natronlauge verseift und die hierbei erhältliche Carbonsäure vom Schmp. 101° (Zers.) über ihren Schmelzpunkt erhitzt, wobei 1.2.3-Trimethyl-indol entstand, das wie oben als Pikrat identifiziert wurde.

MARGARETE AVRAM, COSTIN D. NENITZESCU und MARIA MAXIM

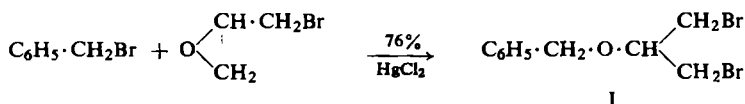
Untersuchungen in der Cyclobutanreihe, I

1.3-DISUBSTITUIERTE CYCLOBUTANDERIVATE

Aus dem Organisch-Chemischen Forschungslaboratorium der Akademie der R.V.R., Bukarest
(Eingegangen am 23. März 1957)

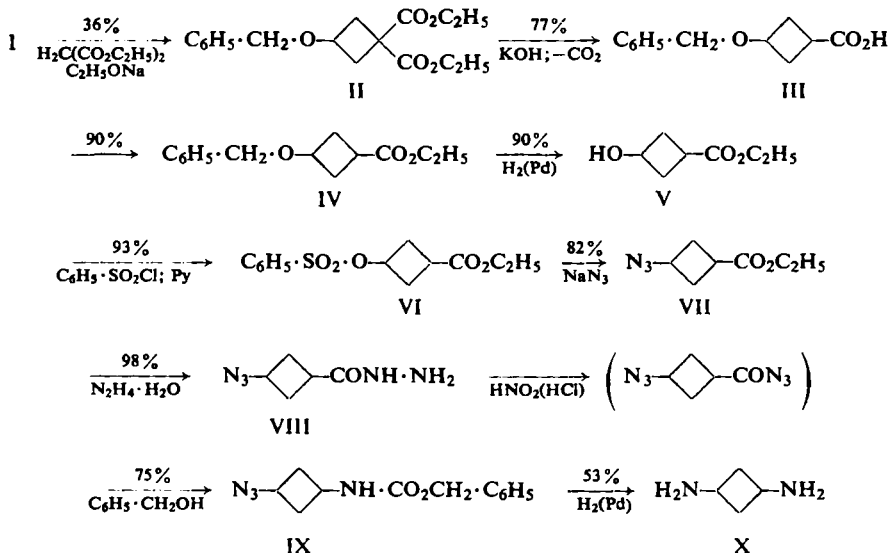
Die Synthese des 1.3-Diamino-cyclobutans sowie einiger Zwischenprodukte und Derivate werden beschrieben.

In 1.3-Stellung disubstituierte Derivate des Cyclobutans sind bis heute wenig untersucht worden. Durch Anwendung der Perkinschen Synthese auf Äther oder Formal-Derivate der α -Dihalohydrine gelang es L. BLANCHARD¹⁾, in 3-Stellung mit RO- bzw. mit $CH_3 \cdot O \cdot CH_2 \cdot O$ -Gruppen substituierte Cyclobutan-carbonsäuren zu erhalten. Bei diesen ist aber die hydrolytische Freilegung der Hydroxylgruppe schwierig, weshalb sie sich zur weiteren Verarbeitung schlecht eignen. Aus diesem Grunde stellten wir den Benzyläther des α -Dibromhydrins (und auch des α -Chlor-bromhydrins) dar, weil bei den daraus zu gewinnenden Cyclobutanderivaten die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe möglich erschien, eine Annahme, die sich in der Tat als richtig erwies. Die Benzyläther der α -Dihalohydrine wurden durch direkte Vereinigung von Benzylbromid mit Epibromhydrin bzw. Epichlorhydrin erhalten:

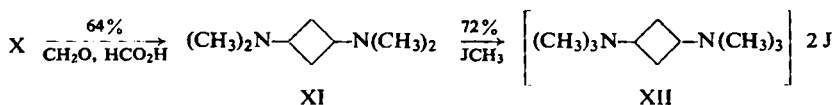


Die Perkinsche Ringsynthese wurde bei höherer Temperatur, unter Druck, ausgeführt, wobei die Reaktionszeit erheblich abgekürzt werden konnte. Die weiteren Stufen der Synthese, welche die Darstellung des 1.3-Diamino-cyclobutans zum Ziel hatte, sind aus folgender Formelreihe zu ersehen*):

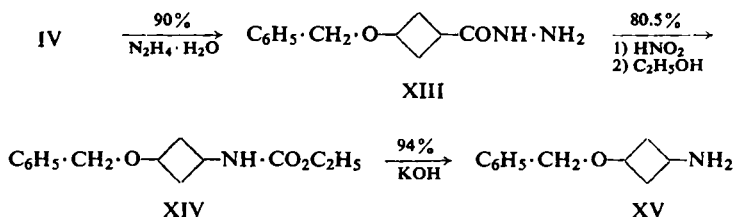
¹⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 49, 279 [1931]. *) Vgl. auch *Zusatz b. d. Korr.*, S. 1431.



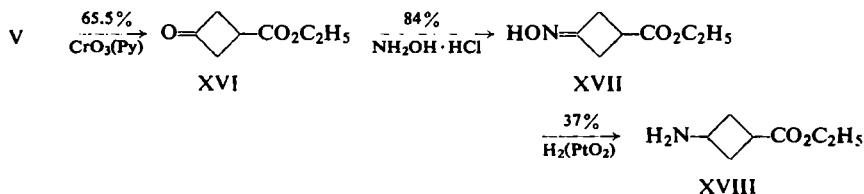
Die Aufspaltung des Azido-benzylurethans IX wurde ebenfalls hydrogenolytisch durchgeführt. Das Diamin X wurde in sein Tetramethyl-Derivat (XI) und schließlich in das entsprechende di-quartäre Salz (XII) übergeführt:



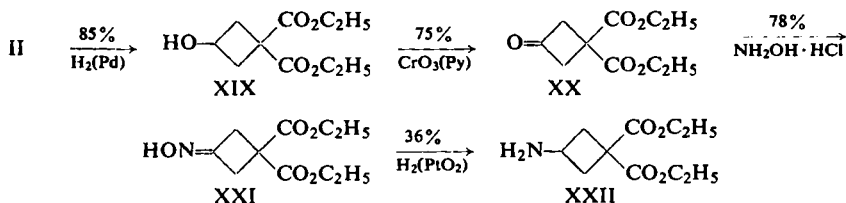
Eine andere Versuchsreihe ging von dem Benzyloxy-ester IV aus und führte über das Urethan XIII zum Benzyloxy-amin XV:



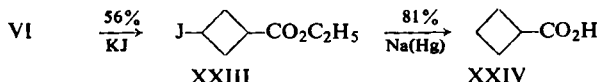
Aus dem Hydroxy-ester V wurde ferner der 3-Keto-carbonsäure-ester XVI und daraus der Ester der 3-Amino-cyclobutan-carbonsäure XVIII dargestellt:



Ein anderer Weg zu dem Aminosäureester XVIII, der über die Stufen XIX–XXII führte, erwies sich aber als weniger gangbar:



In Anbetracht der in der Cyclobutanreihe öfters beobachteten Ringspaltungen und Ringverengungen schien es angebracht, einen Kontrollversuch auszuführen, um die Erhaltung des Vierringes festzustellen. Am größten schien die Gefahr einer Ringveränderung bei den Reaktionen, in welchen eine Substitution an einem Ringkohlenstoffatom stattfindet, wie z. B. bei dem Übergang des Sulfonsäureesters VI in das Azid VII. Um nachzuprüfen, ob der Ring während einer solchen Substitutionsreaktion erhalten bleibt, wurde der Sulfonsäureester VI in den 3-Jod-cyclobutan-carbonsäureester XXIII und dieser durch Reduktion und Verseifung in die Cyclobutan-carbonsäure XXIV übergeführt:



Letztere wurde mit authent. Cyclobutan-carbonsäure verglichen und identisch gefunden. Durch Analogie kann wohl angenommen werden, daß auch in dem Azid VII und in den daraus gewonnenen Derivaten der Vierring erhalten ist.

Ein weiterer Beweis für die Erhaltung des Vierringes wurde auf folgendem Wege erbracht: Der Azido-ester VII wurde durch Reduktion in den 3-Amino-cyclobutan-carbonsäure-äthylester übergeführt. Das Phthalylderivat dieser Verbindung erwies sich als identisch mit dem entsprechenden aus XVIII gewonnenen Produkt. Da letzteres ohne eine Substitution am Ringkohlenstoff entstanden war, ist das Vorhandensein eines Vierringes in diesen Verbindungen sehr wahrscheinlich.

In diesem Stadium der Arbeit wurde vorläufig von einer Trennung der möglichen Stereoisomeren der verschiedenen synthetisierten Verbindungen abgesehen, wenn auch manche Anzeichen für die Entstehung von stereoisomeren Formen sprechen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Elementaranalysen ausgeführt von Frl. ELVIRA SLIAM)

1,3-Dibrom-2-benzyloxy-propan (I): 246 g (1.8 Mol) *Epibromhydrin* und 290 g (1.7 Mol) *Benzylbromid* werden mit 0.2 g HgCl_2 während 8 Stdn. auf 155–160° (Innentemperatur) erwärmt. Das Produkt wird i. Vak. destilliert und die Fraktion Sdp.₃ 148–155° aufgefangen (343 g). Der Vorlauf (Sdp.₂₀ bis 150°) wird wiederum mit HgCl_2 erwärmt und ergibt weitere 54 g von der Fraktion Sdp.₃ 148–155°; Ausb. 76% d. Th. Zur weiteren Verarbeitung wird das Rohprodukt verwendet. Bei nochmaliger Destillation Sdp.₃ 148°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OBr}_2$ (308.0) Ber. C 38.99 H 3.92 Gef. C 39.76 H 3.93

1-Chlor-3-brom-2-benzyloxy-propan: Eine Mischung von 340 g (3.7 Mol) *Epichlorhydrin* und 615 g (3.6 Mol) *Benzylbromid* wird mit 0.5 g HgCl_2 versetzt und langsam auf 155° erhitzt (5 Stdn.), dann weitere 6 Stdn. bei $155-160^\circ$ gehalten. Die Hauptfraktion, Sdp.₅ $146-150^\circ$, beträgt 608 g. Aus dem Vorlauf werden weitere 102 g gewonnen; Ausb. 75% d. Th. Bei der zweiten Destillation Sdp.₅ 146° .

3-Benzyloxy-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.1)-diäthylester (II): Es wird eine Lösung von 23 g Natrium in 400 ccm Äthanol dargestellt. Die Hälfte davon wird mit 88 g (0.55 Mol) *Malonsäure-diäthylester*, 400 ccm trockenem Benzol und 154 g (0.5 Mol) *1.3-Dibrom-2-benzyloxy-propan* (bzw. mit 132 g *1-Chlor-3-brom-2-benzyloxy-propan*) in einem 1.5-l-Autoklaven $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf 170° (Badtemperatur), 6 at., erwärmt. Nach dem Erkalten ist die Lösung neutral. Es werden 400 ccm trockenes Benzol und der Rest der Natriumäthylat-Lösung zugesetzt und anschließend 6 Stdn. (im Falle der Chlor-brom-Verbindung, 9 Stdn.) auf 170° erwärmt. Die erhaltene neutrale Lösung wird durch Abnutschen von dem ausgeschiedenen KBr (bzw. KBr und KCl) getrennt und auf dem Wasserbad eingedampft. Das KBr wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Äther extrahiert, der äther. Auszug eingeeengt und mit der Hauptfraktion vereinigt. Bei der ersten Destillation wird die Fraktion Sdp.₃ $170-190^\circ$ aufgefangen; diese liefert, bei nochmaliger Destillation, eine Fraktion Sdp.₃ $178-183^\circ$ (Ausb. 55 g, 36% d. Th.), welche weiter verarbeitet wird. Bei der dritten Destillation: Sdp.₃ 178° ; d_4^{25} 1.0983; n_D^{25} 1.48188; *MR* Ber.²⁾ 80.84; Gef. 79.46.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (306.3) Ber. C 66.64 H 7.24 Gef. C 66.69 H 7.24

3-Benzyloxy-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.1): 190 g *II* (0.62 Mol) werden mit einer Lösung von 170 g (3 Mol) KOH in 420 ccm Äthanol und 100 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Man dampft i. Vak. beinahe bis zur Trockene ein und löst den Rückstand in 400 ccm Wasser. Die erhaltene Lösung wird mit Äther ausgezogen und mit konz. Salzsäure angesäuert (Lösung A), wobei die Temperatur 25° nicht überschreiten darf. Es scheiden sich Kristalle ab, welche abgesaugt werden; Tafeln (aus Wasser), Schmp. 158° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250.2) Ber. C 62.39 H 5.63 Gef. C 62.58 H 5.60

3-Benzyloxy-cyclobutan-carbonsäure-(1) (III): Die, wie eben angegeben, dargestellte, mit Kristallen der Dicarbonsäure durchgesetzte Lösung A wird 5mal mit je 100 ccm Äther ausgezogen. Der äther. Auszug wird nach dem Trockenen mit Na_2SO_4 eingedampft, der Rückstand wird bei 10 Torr bis zum Aufhören der CO_2 -Entwicklung erwärmt und anschließend destilliert; Sdp.₁₀ $210-220^\circ$; Ausb. 98 g (77% d. Th.). Bei Wiederholung der Destillation Sdp.₆ 194° ; d_4^{25} 1.13997.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.2) Ber. C 69.88 H 6.82 Gef. C 69.42 H 6.62

Amid von III: 2 g *III* und 1 g *Harnstoff* werden 3 Stdn. auf $160-165^\circ$ erhitzt. Schmp. 120° (aus Wasser).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (205.2) Ber. C 70.22 H 7.36 N 6.82 Gef. C 70.24 H 7.37 N 6.78, 6.81

3-Benzyloxy-cyclobutan-carbonsäure-(1)-äthylester (IV): 98 g *III*, 50 ccm absol. Äthanol, 80 ccm Benzol und 2 Tropfen Schwefelsäure werden in einem mit Wasserfalle versehenen Kolben 8 Stdn. erwärmt. Sdp.₅ 169° , Sdp.₁₀ 175° ; Ausb. 100 g (90% d. Th.); d_4^{25} 1.0632; n_D^{25} 1.50193; *MR* Ber. 65.14; Gef. 65.00.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.3) Ber. C 71.76 H 7.74 Gef. C 71.82 H 7.53

3-Hydroxy-cyclobutan-carbonsäure-(1)-äthylester (V): 117 g (0.5 Mol) *IV* werden in 500 ccm Äthanol gelöst, mit 0.5 g Palladiumschwarz versetzt und in einer Wasserstoffatmo-

²⁾ Nach A. I. VOGEL, W. T. CRESSWELL, G. H. JEFFERY und J. LEICESTER, J. chem. Soc. [London] 1952, 514.

sphäre bei normalem Druck geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten Menge *Wasserstoff* (5–8 Stdn.) wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingengt und destilliert. Sdp.₂₀ 130–135°; Ausb. 65 g (90% d. Th.); Sdp.₁₀ 120°; d_4^{25} 1.0727; n_D^{25} 1.45042; *MR* Ber. 36.11; Gef. 36.13.

$C_7H_{12}O_3$ (144.2) Ber. C 58.31 H 8.39 Gef. C 58.23 H 8.30

Benzolsulfonsäureester des 3-Hydroxy-cyclobutan-carbonsäure-(1)-äthylesters (VI): Ein mit Eiswasser gekühltes Gemisch von 30.4 g (0.21 Mol) *V* und 35.2 g (0.20 Mol) *Benzolsulfochlorid* wird portionsweise mit 20 ccm trockenem Pyridin versetzt und anschließend 20 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Zugabe von 30 ccm Wasser wird das ausgeschiedene schwere Öl in Äther aufgenommen, die äther. Lösung wird mit Wasser, verd. Salzsäure, Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Äther i. Vak. (50° Badtemperatur) befreit. Ausb. 55 g (93% d. Th.); aus der Verseifungszahl bestimmte Reinheit 99.7%.

3-Azido-cyclobutan-carbonsäure-(1)-äthylester (VII): 55 g *VI* (Rohprodukt) werden mit 55 ccm Äthanol verdünnt, mit einem Brei aus 24 g *Natriumazid* und 25 ccm Wasser versetzt und 10 Stdn. zum Sieden erwärmt, wobei der größte Teil des Azids in Lösung geht. Beim Erkalten scheidet sich benzolsulfonsaures Natrium aus. Dieses wird durch Zusatz von Wasser in Lösung gebracht, die Lösung wird mit Äther extrahiert und der äther. Auszug mit Wasser gewaschen und getrocknet; Sdp.₅ 94°; Ausb. 27 g (82% d. Th.); d_4^{25} 1.0902; n_D^{25} 1.46071; *MR* Ber. 42.72; Gef. 42.54.

$C_7H_{11}O_2N_3$ (169.2) Ber. C 49.69 H 6.55 N 24.84
Gef. C 48.33 H 6.22 (Expl.) N 24.94

Hydrazid VIII: 25.5 g (0.15 Mol) *VII* werden mit 15 ccm *Hydrazin-hydrat* vermischt und 30 Min. auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Darauf wird das überschüssige Hydrazin-hydrat i. Vak. auf dem Wasserbade entfernt. Beim Erkalten kristallisiert der Rückstand zu farblosen Platten. Ausb. 23 g (98% d. Th.), Schmp. 76° (aus Benzol-Ligroin).

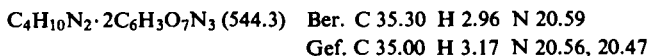
$C_5H_9ON_5$ (155.2) Ber. N 45.14 Gef. N 43.53; 43.73 (Expl.)

N-[3-Azido-cyclobutyl]-carbaminsäure-benzylester (IX): 20 g (0.13 Mol) *VIII* werden in 270 ccm *n* HCl von 0° gelöst und mit 150 ccm Äther versetzt. Zu dieser gut gerührten Mischung läßt man bei 0–5° eine Lösung von 10 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser langsam zutropfen, bis freie salpetrige Säure mit Kaliumjodid-Stärkepapier nachgewiesen werden kann. Die abgetrennte wäßrige Schicht wird 2mal mit je 50 ccm Äther ausgezogen, die vereinigten äther. Auszüge werden über Calciumchlorid, unter Rühren bei 0°, getrocknet und filtriert. Nach Zugabe von 50 ccm *Benzylalkohol* wird der Äther langsam (2 Stdn.) abdestilliert. Die Stickstoffentwicklung beginnt schon bei 20° und wird nach Entfernung des Äthers durch 1 stdg. Erwärmen auf 80° zu Ende geführt. Der überschüssige Benzylalkohol wird sorgfältig auf dem Ölbad (120–130° im Bad) bei 5 Torr destilliert. Der erhaltene Rückstand (24 g; 75% d. Th.) wird aus Ligroin umkristallisiert; Schmp. 66°.

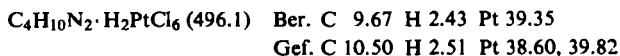
$C_{12}H_{14}O_2N_4$ (246.3) Ber. C 58.52 H 5.73 N 22.75 Gef. C 58.81 H 5.97 N 22.82

1,3-Diamino-cyclobutan (X): 12.3 g (0.05 Mol) *IX* werden in 100 ccm Äthanol gelöst, mit 0.2 g Palladiumschwarz versetzt und in einer *Wasserstoff*-Atmosphäre bei 30–35° geschüttelt. Der Wasserstoff wird öfters abgelassen, bis er kein CO₂ mehr enthält (ca. 6 Stdn.). Das Diamin wird entweder in sein Hydrochlorid übergeführt oder besser, nach Entfernen des Lösungsmittels unter Benutzung einer kleinen Kolonne, direkt destilliert; Sdp.₅₅ 90°; Ausb. 2.3 g (53% d. Th.).

Das *Di-pikrat*, aus Äthanol umkristallisiert, schmilzt nicht bis 250°.

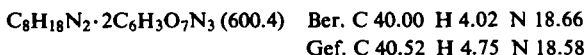


Hexachloro-platinat: Gelbe Kristalle aus Wasser.

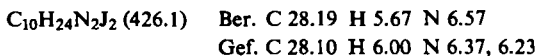


N,N,N',N'-Tetramethyl-1.3-diamino-cyclobutan (XI): 1.72 g (0.02 Mol) *X* werden mit 13.8 g (0.30 Mol) *Ameisensäure* (95-proz.) und 10 g (0.11 Mol) *Formaldehyd* (35-proz.) 10 Stdn. auf 100° erwärmt, dann mit 40-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und im Kutscher-Steu-del-Apparat mit Äther extrahiert. Vorlauf: Sdp.₂₀ bis 70°, 0.4 g; Sdp.₂₀ 85°; Ausb. 1.8 g (64% d. Th.).

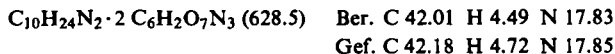
Das *Di-pikrat*, aus Wasser umgelöst, schmilzt nicht bis 250°.



N,N,N',N'-Tetramethyl-1.3-diamino-cyclobutan-bis-jodmethylat (XII): 3.5 g *XI* werden in 10 ccm absol. Äther gelöst und mit 7.5 ccm *Methyljodid* versetzt. Die erfolgte Abscheidung von Kristallen wird nach 6 Stdn. durch Zusatz von Äther vervollständigt; Ausb. 7.6 g (72% d. Th.). Aus Methanol/Wasser farblose Kristalle, welche an der Luft schwach vergilben; Schmp. 249 – 250°.



Di-pikrat: Schmp. über 250°.



3-Benzyl-oxy-cyclobutan-carbonsäure-(1)-hydrazid (XIII): 16 g (0.068 Mol) *IV* werden mit 20 ccm *Hydrazin-hydrat* (80-proz.) bis zur Homogenisierung (10 Min.) auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird der größte Teil der Flüssigkeit i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 10 ccm *Hydrazin-hydrat* versetzt; nach 12 Stdn. scheiden sich farblose Kristalle ab; Ausb. 13 g (90% d. Th.); Schmp. 100° (aus Äthanol).



N-[3-Benzyl-oxy-cyclobutyl]-carbaminsäure-äthylester (XIV): 11 g (0.05 Mol) *XIII* werden in 100 ccm *n* HCl gelöst und mit einer konz. Lösung von 3.5 g (0.05 Mol) *Natriumnitrit* bei 0–5° tropfenweise unter Rühren versetzt. Das ölig sich abscheidende Azid wird mit 150 ccm auf 0° abgekühltem Äther ausgezogen. Die äther. Lösung wird über CaCl_2 bei 0° getrocknet (¼ Sde.), mit 150 ccm absol. Äthanol versetzt und der Äther bei absteigendem Kühler abgedampft. Bei 50–60° beginnt die Stickstoffentwicklung. Anschließend werden 50 ccm Äthanol zugesetzt und die Lösung 1 Sde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abtreiben des Äthanol i. Vak. und Kühlen kristallisiert das Urethan aus; Ausb. 10 g (80.5% d. Th.); Schmp. 58° (aus Äthanol oder Ligroin).



3-Benzyl-oxy-1-amino-cyclobutan (XV): 9 g *XIV* werden mit einer Lösung von 25 g Kaliumhydroxyd in 70 ccm Methanol unter Rückfluß während einer Sde. zum Sieden erhitzt, anschließend durch Destillation vom Methanol befreit, mit Wasser versetzt und in Äther

aufgenommen. Die äther. Lösung wird mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 6 g (94% d. Th.). Sdp.₄ 118°; d_4^{25} 1.0315; n_D^{25} 1.52935; *MR* Ber. 52.9; Gef. 53.0

$C_{11}H_{15}ON$ (177.2) Ber. C 74.54 H 8.53 N 7.95

Gef. C 74.97 H 8.61 N 8.17

Acetyl-derivate von XV: Die Lösung von 8 g *XV* in 15 ccm *Acetanhydrid* scheidet nach kurzem Sieden und Abkühlen Kristalle ab; Schmp. 95° (aus Ligroin).

$C_{13}H_{17}O_2N$ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.81 N 6.38 Gef. C 71.54 H 7.92 N 6.49

Der ölige Rückstand wird destilliert (Sdp.₁ 210°) und erstarrt nach dem Erkalten; Schmp. 75° (aus Ligroin).

$C_{13}H_{17}O_2N$ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.81 N 6.38 Gef. C 71.13 H 7.88 N 6.36

Diese niedriger schmelzende Fraktion wurde nicht weiter untersucht.

Die Hydrierung von *XV* mit Palladiumschwarz gelingt nicht wegen des starken Zusammenballens des Katalysators.

Cyclobutanon-(3)-carbonsäure-(1)-äthylester (XVI): Zu einem bei 0° dargestellten Komplex von 59 g (0.59 Mol) Chromsäureanhydrid in 590 ccm Pyridin³⁾ wird eine Lösung von 28 g (0.19 Mol) *Hydroxy-ester V* in 280 ccm Pyridin portionsweise eingetragen und die Temperatur dabei unter +20° gehalten. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur und 1 Stde. bei 45° wird mit Eiswasser verdünnt und mit Äther/Benzol (1:1) ausgezogen; Ausb. 18.1 g (65.5% d. Th.); Sdp.₂ 90°.

Semicarbazon: Schmp. 205°, aus Wasser.

$C_8H_{13}O_3N_3$ (199.2) Ber. C 48.23 H 6.57 N 21.10 Gef. C 48.44 H 6.72 N 20.97, 21.01

Oxim XVII: Sdp.₅ 145–146°; Ausb. 84% d. Th.

$C_7H_{11}O_3N$ (157.1) Ber. N 8.91 Gef. N 9.45

3-Amino-cyclobutan-carbonsäure-(1)-äthylester (XVIII): 5 g *XVII* in 500 ccm Äthanol werden mit 0.5 g Platinoxid bei 30–35° unter Normaldruck hydriert; Sdp.₂ 88°; Ausb. 1.7 g (37% d. Th.). Eine höher siedende Fraktion (Sdp.₁ 180–185°; Ausb. 2.4 g; 56% d. Th.), wahrscheinlich das sek. Amin, wurde nicht näher untersucht.

N-Benzoylderivat von XVIII: Schmp. 104.5–105° (aus Ligroin).

$C_{14}H_{17}O_3N$ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66 Gef. C 68.25 H 7.08 N 5.78

N-Phthalyl-derivat von XVIII: Schmp. 60° (aus Ligroin).

$C_{15}H_{15}O_4N$ (273.1) Ber. C 65.91 H 5.53 N 5.13 Gef. C 65.90 H 5.64 N 5.14

3-Phthalimido-cyclobutan-carbonsäure-(1): Schmp. 178–180° (aus Wasser).

$C_{13}H_{11}O_4N$ (245.1) Ber. C 63.65 H 4.52 N 5.71 Gef. C 63.67 H 4.74 N 5.88

N-Benzoyl-N'-carbäthoxy-1,3-diamino-cyclobutan: Das *N-Benzoylderivat von XVIII* wurde durch Behandlung mit Hydrazin-hydrat in das Hydrazid übergeführt und dieses dem Curtius-Abbau unterworfen; Schmp. 185° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{14}H_{18}O_3N_2$ (262.3) Ber. C 64.09 H 6.91 N 10.68 Gef. C 64.66 H 7.11 N 11.34

3-Hydroxy-cyclobutan-dicarbonsäure-(1,1)-diäthylester (XIX): Die Herstellung erfolgte aus *II*, nach der Vorschrift für den Hydroxy-monocarbonsäure-ester *V*. Ausb. 85% d. Th.; Sdp.₃ 120–122°; d_4^{25} 1.1108; n_D^{25} 1.44882; *MR* Ber. 51.80; Gef. 52.17.

$C_{10}H_{16}O_5$ (216.2) Ber. C 55.54 H 7.46 Gef. C 55.71 H 7.33

³⁾ G. I. POSS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARRETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 [1953].

Cyclobutanon-(3)-dicarbonsäure-(1.1)-diäthylester (XX): Die Herstellung erfolgte aus XIX nach der Vorschrift für den Keto-monocarbonsäure-ester XVI. Ausb. 75% d. Th.; Sdp.₃ 112–113°.

Semicarbazon: Schmp. 176°.

C₁₁H₁₇O₅N₃ (271.3) Ber. N 15.50 Gef. N 15.82

Oxim XXI: Ausb. 78% d. Th.; Sdp.₃ 127°; d_4^{25} 1.1583; n_D^{25} 1.46855; *MR* Ber. 54.78; Gef. 55.03.

C₁₀H₁₅O₅N (229.2) Ber. N 6.11 Gef. N 6.58

3-Amino-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.1)-diäthylester (XXII): Die Herstellung erfolgte aus 12 g XXI, nach der Vorschrift für XVIII. Es werden bei der Destillation i. Vak. zwei Verbindungen isoliert. *Verbindung XXII:* Sdp.₃ 98°; Ausb. 4 g (36% d. Th.).

C₁₀H₁₇O₄N (215.2) Ber. C 55.80 H 7.96 N 6.51 Gef. C 56.05 H 7.93 N 6.63

Verbindung Sdp.₃ 195°; Ausb. 6 g (55% d. Th.), wahrscheinlich das entsprechende *sek. Amin:*

C₂₀H₃₁O₈N (413.5) Ber. N 3.38 Gef. N 3.99

3-Jod-cyclobutan-carbonsäure-(1)-äthylester (XXIII): 10 g (0.035 Mol) VI werden in 10 ccm Äthanol gelöst, mit der Lösung von 10 g (0.06 Mol) Kaliumjodid in 5 ccm Wasser versetzt und 10 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung werden 5 g (56% d. Th.) Substanz, Sdp.₈ 113° (Zers.), erhalten.

C₇H₁₁O₂J (254.1) Ber. C 33.09 H 4.36 J 49.95

Gef. C 35.29, 34.10 H 4.60, 4.44 J 47.33, 46.99

Cyclobutan-carbonsäure (XXIV): 5 g XXIII werden in 100 ccm 80-proz. Äthanol gelöst und während 12 Stdn. unter starkem Rühren mit 150 g 3-proz. Natriumamalgam portionsweise versetzt. Die vom Quecksilber abgehobene Lösung wird 6 Stdn. zum Sieden erwärmt, angesäuert und mit Äther ausgezogen. Ausb. 1.6 g (81% d. Th.); Sdp.₂₅ 110°; Sdp.₇₆₀ 194°.

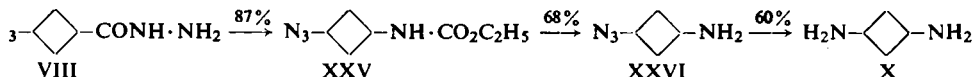
S-Benzyl-thiuroniumsalz: Schmp. 176° (Aus Äthanol).

C₅H₈O₂·C₈H₁₀N₂S (266.4) Ber. C 58.62 H 6.81 N 10.52 Gef. C 58.63 H 6.71 N 10.21

Authent. Cyclobutan-carbonsäure, dargestellt nach W. H. PERKIN jun.⁴⁾, wurde in das *S-Benzyl-thiuroniumsalz*, Schmp. und Misch-Schmp. 176°, übergeführt.

C₅H₈O₂·C₈H₁₀N₂S (266.4) Ber. N 10.52 Gef. N 10.17, 10.15

Zusatz b. d. Korr.: Ein bequemerer Weg vom 3-Azido-cyclobutan-carbonsäure-(1)-hydrazid (VIII) zum 1.3-Diamino-cyclobutan (X) führt über das Äthyl-urethan XXV und das Azido-amin XXVI:



N-[3-Azido-cyclobutyl]-carbaminsäure-äthylester (XXV): 31 g (0.20 Mol) VIII werden nach der oben für den entsprechenden Benzylester (IX) angegebenen Vorschrift verarbeitet, wobei der Benzylalkohol durch absol. Äthanol (100 ccm) ersetzt wird. Ausb. an Rohprodukt 32 g (87.5% d. Th.).

3-Azido-1-amino-cyclobutan (XXVI): 32 g XXV (0.17 Mol) (Rohprodukt) werden nach der klassischen Vorschrift des Curtiusschen Abbaus⁵⁾ behandelt. Ausb. 13 g (68% d. Th.); Sdp.₃₀ 85°.

⁴⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 1794 [1883]; J. chem. Soc. [London] 51, 8 [1887].

⁵⁾ Ber. deutsch. Chem. Ges. 45, 1088 [1912].

Die Überführung von *XXVI* in *X* erfolgt durch Hydrierung bei Normaldruck, in Gegenwart von Palladiumschwarz. Sdp.₇₆₀ 155°; Ausb. 60 % d. Th.

1,3-Bis-acetamino-cyclobutan, aus *X* mittels Acetanhydrids erhalten. Schmp. 218° (aus Äthanol).

$C_8H_{14}O_2N_2$ (170.1) Ber. C 56.43 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.46 H 8.40 N 16.49

ROLF HUISGEN und HEINZ BRADE¹⁾

DIE BASIZITÄTSKONSTANTEN OFFENKETTIGER CARBONSÄURE-AMIDE

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

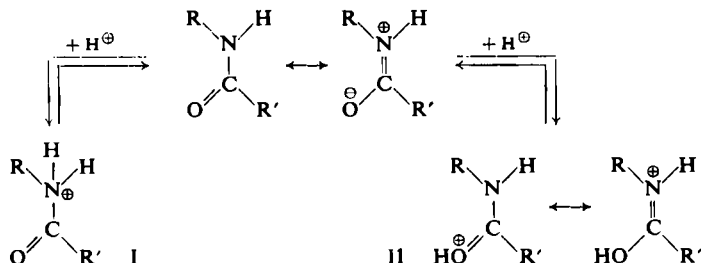
(Eingegangen am 29. März 1957)

*Diese und die folgende Arbeit seien Herrn Professor Dr. G. Wittig
zum 60. Geburtstag am 16. 6. 1957 in Dankbarkeit und freundschaftlicher
Verbundenheit gewidmet.*

R. Huisgen

Die p_{K_s} -Werte aliphatischer Carbonsäureamide werden durch potentiometrische Titration mit Perchlorsäure in Eisessig bestimmt. Die Daten sind mit einer Proton-Addition am Amid-Sauerstoff vereinbar. Die Abhängigkeit der Basizität vom *N*-Alkyl- und vom Acylrest wird aufgezeigt.

Da die Säureamidgruppe über zwei basische Zentren verfügt, kann man für die Proton-Addukte zwei konstitutionelle Möglichkeiten diskutieren:



Die Addition des Protons am Stickstoff (I) muß mit dem Verlust der Amid-Mesomerie erkaufte werden, während die Anlagerung am Sauerstoff zum mesomeriefähigen System II führt. Das Kation II dürfte somit wesentlich *energieärmer* sein; man wird lediglich geneigt sein, die saure Amid-Hydrolyse über eine winzige Gleichgewichtskonzentration von I zu interpretieren. Auch die Bildung von Ammoniumchlorid und Kohlenoxyd aus Formamid und Chlorwasserstoff findet in I als Zwischenstufe eine befriedigende Deutung.

Trotz dieser eindeutigen energetischen Aspekte war die Salzbildung der Amide am Sauerstoff Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten bis in die neueste Zeit. A.

¹⁾ Dissertat. H. BRADE, Universität München 1953.