

ALFRED BERTHO und GEORG RÖDL

Synthesen in der 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octan-Reihe¹⁾

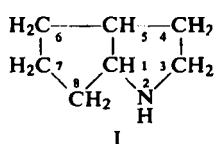
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 29. Mai 1959)

*Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Stefan Goldschmidt zum 70. Geburtstag
in hoher Wertschätzung zugeeignet*

Die Darstellung von Cyclopentano-2,3-pyrrolidinen (2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octanen) gelingt durch Reduktion der entspr. 3-Oxo-Derivate mit Lithiumaluminiumhydrid. Letztere sind nach drei Methoden zugänglich: durch reduzierende Cyclisierung der Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(I) mit Raney-Nickel/Wasserstoff bei Gegenwart primärer Amine oder Ammoniak; durch Austausch des Ringsauerstoffs im *cis*-2-Hydroxy-cyclopentylessigsäure-lacton mit primären Aminen oder Ammoniak bei Gegenwart von deren halogenwasserstoffsauren Salzen bzw. unter Druck; durch Wasserabspaltung aus 2-Hydroxy-cyclopentylacetamiden. — Als weitere Produkte dieser Reaktionen werden oftmals die isomeren Δ^1 -Cyclopentenylacetamide beobachtet, die sich mit Lithiumalanat zu β - Δ^1 -Cyclopentenyl-äthylaminen reduzieren ließen.

Kurz nachdem V. PRELOG und S. SZPILFOGEL²⁾, sowie A. ROTHEN und L. C. CRAIG³⁾ für einige Solanum- und Veratrumbasen Formeln vorgeschlagen hatten, in welchen das bicyclische Gerüst des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octans (Cyclopentano-2,3-pyrrolidins) (I) vorkommt, beschrieben erstere⁴⁾ dessen Synthese. Bei I sind zwei diastereomere racemische Formen zu erwarten. Die Zuordnung des PRELOGSchen Racemats war damals



nicht möglich. Vor kurzem, während der Beendigung dieser Arbeit, gelang H. BOOTH, F. E. KING, J. PARNIK und R. L. WHITEHEAD⁵⁾ die Darstellung der beiden diastereomeren Formen. Das Pikrolonat der *cis*-Form schmilzt bei 204–205°, jenes der *trans*-Form, das auch

PRELOG in Händen hatte, bei 239–240°. Für die beiden Pikrate wurden als Schmp. 111° bzw. 87–90° angegeben. Dieses letztere Salz der *trans*-Form gab nach BOOTH und Mitarb.⁵⁾ mit dem von PRELOG erhaltenen Pikrat vom Schmp. 103–104° keine Depression.

Unser Interesse betraf einfache allgemeine Bildungsweisen in der 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octan-Reihe im Gegensatz zu den erwähnten speziellen Verfahren.

Das bicyclische System I, für dessen Bezeichnung verschiedene Nomenklaturvorschläge zur Verfügung stehen, wird im folgenden immer als 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octan bezeichnet⁶⁾. Auch die Bezeichnung Cyclopentano-2,3-pyrrolidin, die PRELOG bevorzugt, und 2,3-Trimethyl-pyrrolidin wären angebracht.

¹⁾ Cyclisierungsreaktionen, IV. Mitteil. — Auszug aus der Dissertation. GEORG RÖDL, Univ. München 1959; III. Mitteil.: A. BERTHO und H. KURZMANN, Chem. Ber. **90**, 2319 [1957].

²⁾ Helv. chim. Acta **25**, 1306 [1942]. ³⁾ J. Amer. chem. Soc. **65**, 1102 [1943].

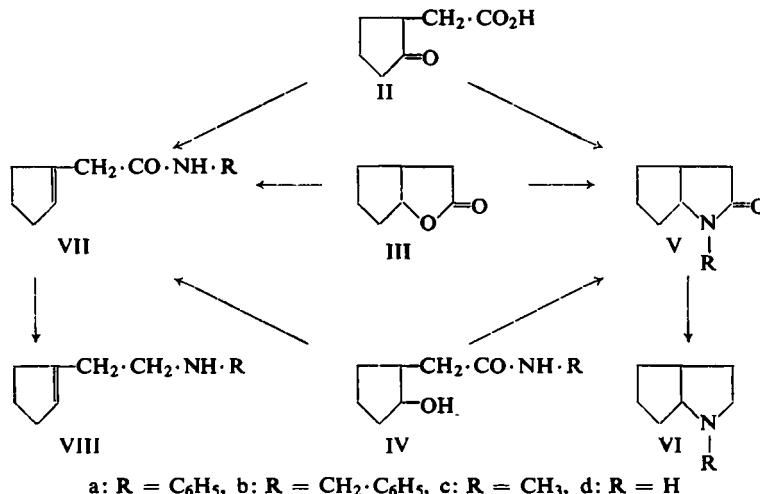
⁴⁾ Helv. chim. Acta **28**, 178 [1945]. ⁵⁾ Chem. and Ind. **1956**, 466.

⁶⁾ Diese Wahl erfolgte nach Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. F. RICHTER. Man vermeidet dabei die zahlreichen „Hydro“-Präfixe, die nicht zu umgehen sind, wenn man vom Ringindex (Nr. 644) ausgeht, wo die am stärksten dehydrierte Form Cyclopenta-b-pyrrol als Grundlage der Bezeichnung dient.



SYNTHESEN DES 2-AZA-BICYCLO-[0.3.3]-OCTAN-SYSTEMS

Die 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octane (VI) wurden durch Reduktion der entsprechenden 3-Oxo-Produkte (V) mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen. Die Lactame V sind auf drei verschiedenen Wegen mittels Ringschluß- bzw. Austauschreaktionen im heterocyclischen Ring zugänglich, wobei der Cyclopentanring bereits vorgebildet ist.



Methode 1: 2-Oxo-cyclopentylsuccinic acid (II) wird unter gleichzeitiger Einwirkung von primären Aminen oder Ammoniak mit Raney-Nickel/Wasserstoff unter Druck reduzierend cyclisiert.

Methode 2: *cis*-2-Hydroxy-cyclopentylsuccinic acid-lacton (III) wird mit primären Basen und Ammoniak umgesetzt. Zwei methodische Varianten dieser Austauschreaktion werden beschrieben.

Methode 3: 2-Hydroxy-cyclopentylacetamide (IV) werden unter Wasserabspaltung cyclisiert.

Neben den Lactamen V entstehen nach den Methoden 1–3 Verbindungen vom Typ des Δ^1 -Cyclopentenylacetamids (VII), wodurch einfache neue Wege zur Darstellung dieser ungesättigten Verbindungen erschlossen sind. Diese konnten aber – auch nach Reduktion zu den Aminen VIII – nicht mehr cyclisiert werden.

BICYCLISCHE LACTAME VOM TYPUS DER 2-AZA-3-OXO-BICYCLO-[0.3.3]-OCTANE (V)

Methode 1 (II → V)

Das Ausgangsmaterial zur Darstellung der bicyclischen Lactame V⁷⁾, die 2-Oxo-cyclopentylsuccinic acid (II), wurde nach R. P. LINSTEAD und E. M. MEADE⁸⁾ dargestellt.

⁷⁾ Über frühere Arbeiten zur Darstellung von Lactamen vgl. B. EMMERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 913 [1907]; F. KNOOP und H. OESTERLIN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 148, 309 [1925]; F. A. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., Dtsch. Reichs-Pat. Nr. 609244; C. A. 29, 3116 [1935]; R. FRANK und W. R. SCHMITZ, Org. Syntheses 27, 28 [1947]; Y. HACHIHAMA und I. HAYASHI, Technol. Rep. Osaka Univ. Vol. 4, (Nr. 108) 176 [1954]; zit. nach C. 1956, 5817; sowie das Sammelreferat von W. S. EMERSON, Org. Reactions, Vol. IV, S. 174 ff. [1948].

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1934, 940.

Um die nach dem bekannten KNOOPSchen Schema primär entstehenden offenen Verbindungen sogleich zu cyclisieren, wurde im Schüttelautoklaven bei Anfangs-wasserstoffdrucken von 70–110 at gearbeitet.

Bei der Umsetzung von II mit *Anilin*, die besser in Methanol als in Wasser ausgeführt wird, wurde bei 70 at nur langsam Wasserstoff aufgenommen. Das gewünschte 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va) entstand in 34-proz. Ausbeute.

In geringer Ausbeute entstand das isomere Δ^1 -Cyclopentenylacetanilid (VIIa), das bei höherem Wasserstoffdruck (bis 100 at) nicht mehr gefaßt werden konnte.

Ebenfalls bei einem Wasserstoff-Anfangsdruck von 70 at wurde die Säure II mit *Benzylamin* zu 62% d. Th. in 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb) übergeführt. Zu 14% d. Th. wurde das offenkettige Säureamid, das *N*-Benzyl-[2-hydroxy-cyclopentyl]-acetamid (IVb) isoliert. Als Nebenprodukt entstand ein farbloses zähes Öl der Zusammensetzung $C_{21}H_{30}N_2O_2$, das nicht näher definiert werden konnte.

Am günstigsten verlief sowohl hinsichtlich der Ausbeute als auch der Reaktionsfreudigkeit die Reaktion der 2-Oxo-cyclopentylsäure mit *Methylamin*. Bei einem Mol.-Verhältnis Säure zu Base von 1:2.5 und 95 at Anfangsdruck begann die Wasserstoffaufnahme bereits bei 50°, wurde bei Steigerung bis 100° sehr rasch und war nach 30 Min. beendet. Die Ausb. an 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vc) betrug 74% d. Th.

Schließlich wurde die Oxo-säure auch mit einer bei -10° gesättigten wäßrigen *Ammoniak*-Lösung wie oben umgesetzt, um den Grundkörper der Verbindungsklasse darzustellen. Die Wasserstoffaufnahme begann erst bei 100° und war bei 150° ausreichend schnell. Die Destillation ergab das 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vd) als farblose Verbindung vom Schmp. $49-50^\circ$. Der im Vergleich mit der analogen *N*-Methylverbindung Vc viel höhere Schmp. ist auf die Dimerisation unter Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen. Sie wird im vorliegenden Fall an Hand von Infrarot-Spektren der festen und der gelösten Substanz bewiesen. Bezuglich eines stickstofffreien Nebenproduktes sei auf S. 2229 verwiesen.

Die Umsetzung des Äthylesters von II mit Ammoniak zu Vd bietet keine Vorteile (Ausb. 22% d. Th.).

Methode 2 (III \rightarrow V)

Wie schon R. FITTIG und Mitarbeiter⁹⁾ feststellten, geben Butyrolacton, γ -Valerolacton und γ -Caprolacton mit wäßrigem oder alkoholischem Ammoniak nur γ -Hydroxy-säureamide, die beim Erhitzen auf 180° wieder quantitativ das betreffende Lacton regenerieren. Dieses Verhalten steht in Einklang mit den Regeln, die H. MEYER¹⁰⁾ für die Einwirkung von Ammoniak auf Lactone aufgestellt hat, denen zufolge u. a. Lactone, die aus Hydroxysäuren mit primärer bzw. sekundärer gesättigter alkoholischer Gruppe hervorgehen, keine Lactambildung zeigen.

B. EMMERT und E. MEYER¹¹⁾ erhielten aus Butyrolacton mit aromatischen primären Aminen unter den oben genannten Bedingungen ebenfalls keine Lactame.

Es zeigte sich, daß dies im wesentlichen auch für das *cis*-2-Hydroxy-cyclopentylsäure-lacton (III) zutrifft, das als eine Verbindung vergleichbarer Struktur ähnliche Verhältnisse wie bei diesen Lactonen erwarten läßt. Doch gilt dies – wie in

⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. **256**, 149, 152, 155 [1889].

¹⁰⁾ Mh. Chem. **20**, 717 [1899].

¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 211 [1921].

anderen Fällen – nicht für Reaktionsverhältnisse, die die oben genannten Autoren damals außer Betracht gelassen haben, wie die Verwendung von Druck und Katalysatoren.

a) *Unter Anwendung von Amin-hydrohalogeniden*

Lactambildung aus *cis*-2-Hydroxy-cyclopentenylsäure-lacton und Aminen gelang durch Zusatz von Halogenwasserstoffsaure bei Normaldruck. Hierfür lagen schon einfache Beispiele vor^{11,12)}.

Nach dieser Methode waren uns diese Lactame erstmals zugänglich geworden. Falls dieser Ringschluß über eine offene Struktur erfolgt, ist als Simultanreaktion *trans*-Eliminierung von Wasser bzw. Halogenwasserstoff aus dieser unter dem Einfluß der Base zu erwarten. Tatsächlich wurden stets, in oft überwiegendem Ausmaß, Säureamide der Δ^1 -Cyclopentenylsäure (VII) beobachtet.

Für den Ablauf der *trans*-Eliminierung ist zwar das Auftreten eines Winkels von 180° zwischen den abzuspaltenden Atomen streng erforderlich; diese Bedingung wird aber trotz der relativen Starrheit des Cyclopentangerüstes nicht allzuschwer – besonders bei höheren Versuchstemperaturen – zu erfüllen sein.

Bei der Umsetzung des Lactons mit *Anilin* wurden die besten Ausbeuten mit Anilinhydrochlorid, schlechtere mit dem Hydrobromid erhalten; die Einwirkung des Hydrojodids führte zu nicht übersehbaren Folgereaktionen. Oberhalb des optimalen Temperaturbereiches von 160–200° entstand neben viel Verharzungsprodukt in größerer Menge eine Verbindung $C_{13}H_{20}N_2O_3$ unbekannter Konstitution vom Schmp. 214°.

2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va) konnte in maximal 10-proz. Ausbeute erhalten werden, während Δ^1 -Cyclopentenylacetanilid (VIIa) sich bis zu 60% d. Th. isolieren ließ.

In gleicher Weise wurde das Lacton III auch mit *o*- und *p*-Toluidin sowie mit *p*-Xylidin und Stearylamin und deren Hydrochloriden umgesetzt. Dabei wurden keine bicyclischen Lactame, sondern die Formel VII entsprechenden substituierten Acetamide in 26–32-proz. Ausb. erhalten.

Bei der Umsetzung des Lactons III mit *Benzylamin* entstanden drei Verbindungen: 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb) (Ausb. nicht über 5% d. Th.); *N*-Benzyl- Δ^1 -cyclopentenylacetamid (VIIb) (Ausb. ca. 25% d. Th.); *N*-Benzyl-[2-hydroxy-cyclopentyl]-acetamid (IVb) (Ausb. ca. 22% d. Th.).

Hier ist demnach die Stufe des γ -Hydroxy-säureamids stabiler als in den vorausgehend beschriebenen Fällen.

Mit *n-Stearylamin* entstand lediglich das *N*-Stearyl-cyclopentenylacetamid $C_{25}H_{47}NO$ in einer Ausbeute von 28% d. Th., während die Verwendung von Ammoniak und den niederen aliphatischen primären Aminen nach dieser Methode ohne Druck naturgemäß nicht möglich war.

Die Bicyclen V waren von ihren Isomeren VII leicht durch das fehlende Bromadditionsvermögen zu unterscheiden.

Ohne befriedigendes Ergebnis blieben schließlich Versuche, bei denen Lacton, Base und Hydrochlorid im Einschlußrohr auf etwa 150° erhitzt wurden. Bei den Umsetzungen des Lactons mit *Benzylamin* und *Benzylamin-hydrochlorid* resultierte dabei nur

¹²⁾ A. PERNOT und A. WILLEMART, Bull. Soc. chim. France 1953, 324.

ein Produkt $C_{19}H_{21}NO_2$ vom Schmp. 236°. Die analoge Umsetzung mit Stearylamin ergab eine Substanz $C_{17}H_{39}NO_2$ vom Schmp. 154°. Aufklärungsversuche unterblieben.

b) *Unter Anwendung von Druck ohne Zusatz von Halogenwasserstoffsäuren*

W. REPPE und Mitarbeiter¹³⁾ haben in neueren Arbeiten die Reaktionen zwischen Butyrolacton und Ammoniak, aliphatischen und aromatischen primären Aminen eingehend studiert. Derartige Umsetzungen, jedoch in wesentlich kleinerem Ausmaß, hatten schon E. SPÄTH und J. LINTNER¹⁴⁾ beschrieben. Von beiden Seiten wurde festgestellt, daß Butyrolacton mit Ammoniak oder primären Aminen unter milden Bedingungen in einer Gleichgewichtsreaktion zu γ -Hydroxy-buttersäureamiden reagiert (vgl. FITTIG⁹⁾). REPPE¹³⁾ hat auch gezeigt, daß γ -Hydroxy-buttersäureamide oberhalb von 180° unter Wasserabspaltung in Pyrrolidon und dessen *N*-Substitutionsprodukte übergehen. Ohne Isolierung dieser Zwischenstufen gelangten beide Arbeitskreise in Einschlußgefäß bei Temperaturen, die meistens zwischen 250 und 300°, gelegentlich auch tiefer lagen, in direkter Synthese mit sehr guten Ausbeuten zu Pyrrolidonen. Im Gegensatz zu der Meinung von H. MEYER¹⁰⁾ ist demnach eine Lactambildung unter obigen Bedingungen sehr wohl möglich, auch wenn die dem Lacton zugrunde liegende Hydroxsäure eine primäre oder gesättigte sekundäre alkoholische Gruppe besitzt.

S. McELVAIN und F. VOZZA¹⁵⁾ setzten nach dieser Methode Butyrolacton mit Methylamin oberhalb von 300° um, allerdings mit geringeren Ausbeuten als REPPE und Mitarbeiter.

Einen speziellen Fall beschrieben B. PUETZER, L. KATZ und L. HORWITZ¹⁶⁾. Sie konnten Butyrolacton und 2-Amino-äthanol bereits bei 180–190° in 89-proz. Ausbeute zu *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-pyrrolidon umsetzen.

Ebenfalls ohne Isolierung der Zwischenstufe des Hydroxybuttersäureamids gelingt die Umsetzung zu Lactamen, wenn man Butyrolacton und Ammoniak bzw. primäre Amine in der Dampfphase über wasserabspaltende Katalysatoren, wie Aluminiumoxyd, leitet¹⁷⁾.

Zunächst wurde Lacton III mit *Anilin* bei 220° im Einschlußrohr umgesetzt. Das in mäßiger Ausbeute erhaltene kristalline Produkt $C_{13}H_{13}NO$ von unbekannter Konstitution enthält zwei Wasserstoffatome weniger als das erwartete 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va). Dieses entstand zusammen mit Δ^1 -Cyclopentenylacetanilid (VIIa) in mäßiger Ausbeute beim gleichen Ansatz, als die Temperatur auf 150° gesenkt wurde.

Die Umsetzung des Lactons III mit *Benzylamin* führte zu andersartigen Produkten. Erst als die Reaktionstemperatur auf 100° gesenkt wurde, gelang es, das *N*-Benzyl-[2-hydroxy-cyclopentyl]-acetamid (IVb) in größerer Ausbeute zu isolieren.

Das Lacton III lieferte mit *Methylamin* bei 280° das erwartete 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vc) neben einer unaufgeklärten Substanz $C_{15}H_{23}NO_3$ vom Sdp. 135–137°/0.6 Torr. Bei 200° bildete sich hingegen das bicyclische Amin nicht.

Bei der Fällung von Vc mit Pikrinsäure in Äther schied sich ein Salz der Zusammensetzung $C_8H_{13}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (Schmp. 166°) ab. In kleinerer Menge konnte auch ein Pikrat der mutmaßlichen Zusammensetzung $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (Schmp. 185°) isoliert werden. Eine Dehydrierung der Base unter dem Einfluß der Pikrinsäure liegt hier im Bereich des Möglichen. Ähnliche Fälle sind bekannt.

¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. **596**, 174, 199ff. [1955]; Angew. Chem. **65**, 577 [1953].

¹⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2727 [1936]. ¹⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **71**, 896 [1949].

¹⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 4959 [1952].

¹⁷⁾ I. G. FARBENINDUSTRIE AG., Dtsch. Reichs-Pat. Nr. 694 043; C. 1940 II, 2543; Ju. K. JURJEW, Je. G. WENDELSTEIN und L. A. SINOWJEWKA, J. allg. Chem. (russ.) **22** (84), 509; zit. nach C. 1956, 5542.

Um zum Grundkörper der Reihe zu gelangen, wurde das Lacton mit *Ammoniak* bei 260–270° im Autoklaven umgesetzt. Das erwartete 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vd) konnte zu 38% d. Th. isoliert werden. In kleiner Menge trat auch öfter das später noch näher zu beschreibende offene 2-Hydroxy-cyclopentylacetamid (IVd) auf.

Methode 3 (IV → V)

Wie bereits ausgeführt (S. 2222), haben die γ -Hydroxy-säureamide als Zwischenstufen der Lactambildung zu gelten. REPPE¹³⁾ hat an einer Anzahl von γ -Hydroxy-buttersäureamiden mit mindestens einem Wasserstoffatom am Stickstoff gezeigt, daß diese oberhalb von 180° in Pyrrolidon bzw. *N*-substituierte Pyrrolidone übergehen. γ -Hydroxy-buttersäureamid selbst z. B. läßt sich durch 7 stdg. Erhitzen im Autoklaven auf 250° glatt und in sehr guter Ausbeute in Pyrrolidon überführen.

Ausgehend von den 2-Hydroxy-cyclopentylacetamiden (IV), die bei Anwendung der Methode 2 aus dem Lacton III neben V oder auch als Hauptprodukte erhalten wurden, war entsprechend die Bildung von 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octanen (V) zu erwarten. So lieferte IVb bei mehrstündigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 200° 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb).

Die Ausbeute war mit 18% nicht gut, da sich offenbar ein Gleichgewicht zwischen der ringförmigen und der offenen Verbindung einstellt. Darüber hinaus trat Wasserabspaltung zum *N*-Benzyl- Δ^1 -cyclopentenylacetamid (VIIb) ein. Auch die Zersetzung des eingesetzten Materials war bei dieser Temperatur schon beträchtlich. Arbeitete man unter Normaldruck bei verschiedenen langen Reaktionszeiten und Temperaturen bis 230°, so trat keine Ringbildung in nachweisbarem Ausmaß ein.

2-Hydroxy-cyclopentylacetamid (IVd) wurde 8 Stdn. auf 260° erhitzt. Um die Aufarbeitung der nicht großen Menge zu erleichtern, wurde nach S. 2234 mit Lithiumaluminimumhydrid reduziert und aus dem Reaktionsprodukt das Pikrat des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octans (VId) gefällt.

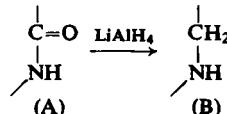
REDUKTIONEN MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID

Die 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octane (V) wurden mit Lithiummalanat in ätherischer Lösung zu den 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octanen (VI) reduziert. In gleicher Weise gelang auch die Reduktion der Δ^1 -Cyclopentenylacetamide VII zu den β -[Δ^1 -Cyclopentenyl]-äthylaminen VIII.

Die Überführbarkeit der Gruppierung (A) in die Gruppierung (B) mit Lithiummalanat haben bei offenen Säureamiden zuerst A. UFFER und E. SCHLITTLER¹⁸⁾ gezeigt. Für die Reduktion cyclischer Amide sind zahlreiche Beispiele bekannt geworden¹⁹⁾.

Unregelmäßigkeiten wurden von G. WITTIG und H. SOMMER²⁰⁾ bei der Reduktion von *N*-Phenyl- α -pyrrolidon beobachtet, wobei *N*-Phenyl-pyrrolin-(2) entsteht.

In den eigenen Versuchen wurde die zu reduzierende Substanz im Verlaufe mehrerer Stunden in ätherischer Lösung tropfenweise zu einer Aufschämmung von Lithiumaluminimumhydrid in Äther gegeben und anschließend 20–40 Stdn. unter Rückfluß

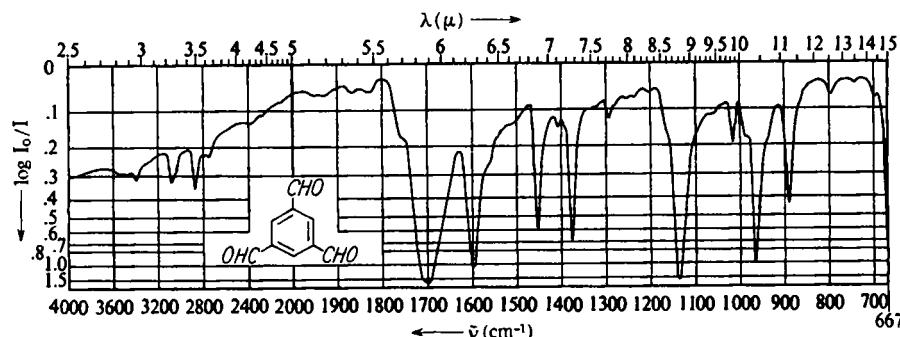


¹⁸⁾ Helv. chim. Acta **31**, 1397 [1948].

¹⁹⁾ M. KATES und L. MARION, Canad. J. Chem. **29**, 37 [1951]; A. BERTHO, Chem. Ber. **90**, 32 [1957]. S. auch I. c.²³⁾. ²⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. **594**, 4, 10 [1955].

erhitzt. Am besten bewährte sich jedoch frisch bereitetes 0.5—1 molares äther. Lithiumalanat im Überschuß, wobei sich die Reaktionszeit auf 4—8 Stdn. verkürzte.

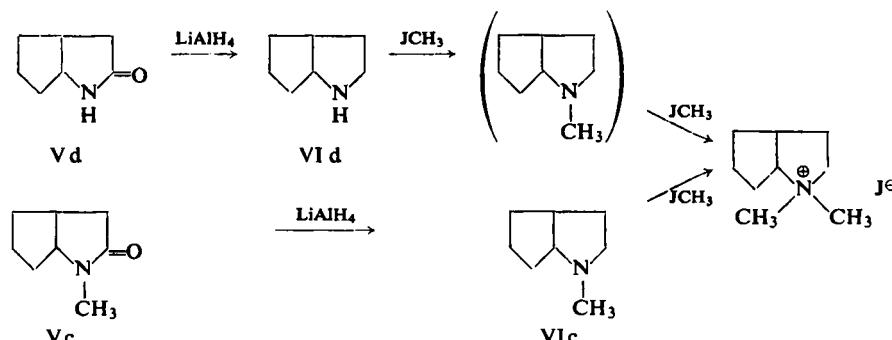
2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octane VI: Die Reduktion von 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va) nach dieser letzteren Methode ergab 2-Phenyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIa), ein farbloses Öl, das als Pikrolonat isoliert wurde. In ähnlicher Weise wurde auch das 2-Benzyl-Derivat VIb erhalten und als Pikrat charakterisiert.



Abbild. 1. IR-Spektrum des *cis*-2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3]-octan-jodmethylats
— aus Vd, - - - aus Vc

Bei der Reduktion des 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octans (Vc) entstand das flüssige 2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIc) in guter Ausbeute; es wurde als Pikrolonat isoliert. Die Umsetzung der freien Base mit Methyljodid ergab deren Jodmethylat, dessen IR-Spektrum (Abbild. 1) mit dem Spektrum des aus dem Grundkörper der Reihe (Vd) gewonnenen Jodmethylats identisch war.

Die Reduktion des 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octans (Vd) führte zum Grundkörper der ganzen Reihe, dem flüssigen 2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (VID). Das Pikrat



schmolz bei 111—114°, das Pikrolonat bei 205°. In unserem Falle liegt demnach das *cis*-Isomere vor (s. S. 2218). Mit Methyljodid entstand das Jodmethylat der obigen *N*-Methylverbindung. Die IR-Spektren der auf verschiedenen Wegen gewonnenen Salze (Abbild. 1) zeigten ebenso wie die Schmelzpunkte volle Übereinstimmung, womit auch für die *N*-Methylverbindung *cis*-Verknüpfung der Ringe belegt ist. Voraussichtlich gilt dies auch für die *N*-Phenyl- (VIa) und *N*-Benzyl-Derivate (VIb).

β -[Δ^1 -Cyclopentenyl]-äthylamine VII: Die ungesättigten substituierten Δ^1 -Cyclopentenylacetamide VII ergaben bei der Reduktion mit Lithiummalanat in Äther die entsprechenden substituierten Δ^1 -Cyclopentenyl-äthylamine.

ZUR KONSTITUTION DER VERBINDUNGEN

An Hand der spektroskopischen Befunde soll diskutiert werden, ob bei den verschiedenen Synthesen die bicyclischen Lactame mit Pyrrolidonstruktur (V) oder die isomeren offenen Säureamide (VII) mit einer Doppelbindung im Cyclopentanring entstanden sind. Ferner soll hierdurch auch die Konstitution der aus beiden Gruppen mit Lithiummalanat erhaltenen sauerstofffreien Reduktionsprodukte gesichert werden.

Infrarot-Spektren

Sie gestatten insbesondere eine klare Entscheidung zwischen den bicyclischen Lactamen V und den isomeren offenen Säureamiden VII.

Tab. 1. IR-Banden cyclischer Lactame

Substanz		N—H	Amid I	Amid II	Amid III	Literatur
	flüssig in Chloroform	3225 (breit, ass.) 3390	1690 1690	— —	1285 —	R. MECKE und R. MECKE ²¹⁾ R. HUISGEN und H. BRADE ²²⁾
	flüssig in Cyclohexan	3280 (breit) 3160	1700 (breit) 1695	— —	1275 1270	eigene Messung
	flüssig (als Film)	—	1685	—	1265	eigene Messung
	flüssig (als Film)	—	1682	—	1260	eigene Messung
	Preßl. (KBr)	—	1705	—	1285	eigene Messung
	Preßl. (KBr)	—	1683	—	1240	A. BERTHO und H. KURZMANN ²³⁾
	Preßl. (KBr) in Cyclohexan	— —	1685 1705	— —	1290 1280	eigene Messung

21) R. MECKE JR. und R. MECKE SEN., Chem. Ber. 89, 343 [1956].

22) R. HUISGEN, H. BRADE u. a., Chem. Ber. 90, 1437 [1957].

23) A. BERTHO und H. KURZMANN, Chem. Ber. 90, 2322 [1957].

Für die *bicyclischen Lactame V* ist das Fehlen der Amid-II-Bande charakteristisch. Tab. 1 stellt die Messungen an eigenen Verbindungen solchen an Vergleichssubstanzen gegenüber. Die Übereinstimmung ist, wie man sieht, sehr gut.

Δ^1 -*Cyclopentenylacetamide VII*: Im Gebiet 1562–1525/cm gibt sich die Amid-II-Bande zu erkennen, mit deren Hilfe diese offenen Verbindungen von den ringförmigen deutlich unterschieden werden können (Tab. 2).

Tab. 2. IR-Banden offener substituierter Acetamide (KBr-Preßlinge)

Substanz	N–H	Amid I	Amid II	Amid III	Literatur
$\text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_5$	3310/3140	1670 -1673	1530		
$\text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3 (p)$	3314/3138	1669	1528		A. GIERER ²⁴⁾
 $\text{CH}_2\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_5$ (VIIa)	3240/3050	1660	1550	1255	
 $\text{CH}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ (VIIb)	3240/3000	1627	1535	1265	
 $\text{CH}_2\text{-CO-NH-Stearyl}$	3340	1640	1540	1250 (breit)	

Die *bicyclischen Pyrrolidine VI* entstehen durch Lithiumalanat-Reduktion der entsprechenden Lactame mit Pyrrolidonstruktur. Ringöffnung wird dabei nicht beobachtet. Infrarot-Spektren der am Stickstoff substituierten bicyclischen Pyrrolidine erwiesen durch die Abwesenheit von Banden, welche der NH-Schwingung zuzuordnen gewesen wären, die Erhaltung des Bicyclus.

Die β -[Δ^1 -*Cyclopentenyl*]-äthylamine *VIII* werden durch normale Reduktion von Säureamiden mit Lithiumalanat erhalten. Das Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst ändert sich dabei nicht.

Ultraviolet-Spektren

Am Stickstoff aromatisch substituierte Säureamide: Als Prototyp dieser Gruppe wird in allen Fällen das Acetanilid zu gelten haben, das den gleichen Chromophor wie die zu untersuchenden Verbindungen besitzt. Die deutliche Mesomeriebeziehung des Benzolkerns mit der Säureamidgruppe²⁵⁾ zeigt im Acetanilid nach einem Abfall einer starken, im Kurzwelligen liegenden Absorption ein ausgeprägtes Bandenmaximum bei 242 m μ , $\epsilon = 14200$.

Bei den *offenen Säureamiden*, die statt der Methylgruppe des Acetanilids eine Δ^1 -Cyclopentenyl-methyl-Gruppe tragen, zeigt sich – wie zu erwarten – eine gute Übereinstimmung der Maxima und Extinktionen mit jenen der korrespondierenden Acetanilide (Abbildung 2).

24) Z. Naturforsch. **8b**, 658 [1953].

25) R. HUISGEN, W. RAPP, I. UGI und H. WALZ, Liebigs Ann. Chem. **586**, 52 [1954].

Der Fall der *o*-substituierten Säureamide hebt sich wegen sterischer Mesomeriebehinderung heraus. Hier hindert der Wirkungsbereich der *o*-ständigen Methylgruppe die coplanare Einstellung des Benzolkerns mit der Säureamidgruppe. Die Extinktion sinkt daher unter gleichzeitiger Verlagerung der Maxima um etwa 10 m μ nach kürzeren Wellen (Abbildung 2).

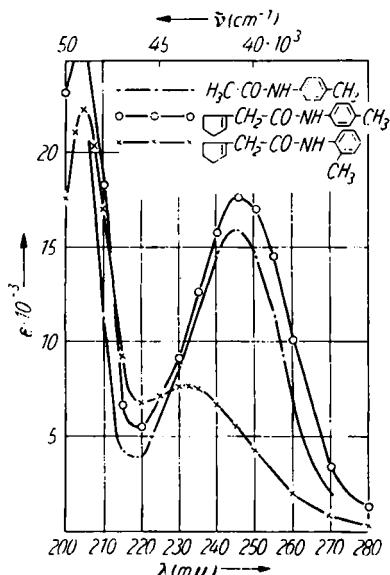


Abbildung 2. UV-Spektren offener *N*-arylstoffen in absolutem Äthanol

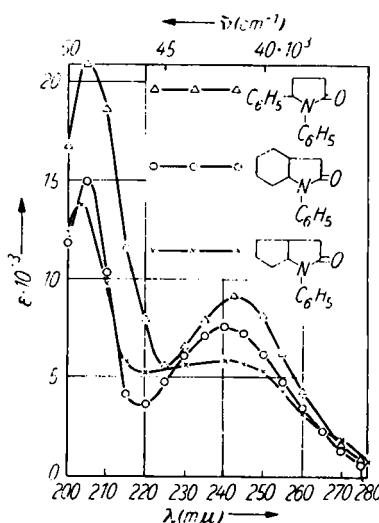


Abbildung 3. UV-Spektren einiger Lactame in absolutem Äthanol

Vergleicht man die spektralen Eigenschaften des *cyclischen Amids*, des 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octans (Va), mit jenen des Acetanilids, so findet man, daß die Extinktionen der Maxima überhaupt nicht, ihre Lagen nur angenähert übereinstimmen. Dies kann als ein Beweis dafür gewertet werden, daß durch den Einbau des Chromophors in das (innerhalb der einzelnen Fünfringe nahezu ebene, insgesamt aber gewinkelt gebaute) bicyclische System die Resonanzfähigkeit dieser Verbindung gegenüber dem Acetanilid sich verringert hat, wahrscheinlich weil die coplanare Anordnung der Carbonamidgruppe gegenüber dem Benzolkern sterisch behindert wird (Abbildung 3).

Das Spektrum des vergleichbaren *N*-Phenyl-2-oxo-perhydroindols²³⁾ erhärtet dies.

Am Stickstoff aliphatisch substituierte Säureamide: Die Säureamidgruppe $-\text{NH}-\text{CO}-$ ist exakt eben gebaut²⁶⁾. Sie ist stark resonanzstabilisiert



und absorbiert im kurzwelligen Ultravioletten. Bei den ausschließlich aliphatisch substituierten Verbindungen des Typs $\text{R}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}'$ (offen oder cyclisch) erfaßt man gerade noch im korrekt meßbaren Bereich des Geräts den Ausläufer eines unterhalb von 205 m μ liegenden Maximums zum Langwelligen hin.

²⁶⁾ L. PAULING und R. B. COREY, Proc. nat. Acad. Sci. USA 37, 205 [1951].

Ähnlichen Kurvencharakter wie beim Pyrrolidon und beim *N*-Propyl-acetamid²⁷⁾ fanden wir bei 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vd) und dessen Methylderivat (Vc) im Bereich zwischen 210 und 230 m μ .

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Für die fraktionierte Destillation kleiner Substanzmengen von 1–3 ccm i. Hochvak. wurde ein Mikrodestilliergerät Modell 1 nach E. KRELL²⁸⁾ benutzt.

Synthesen der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octane (V)

Methode I

Die Hydrierungen wurden in einem 50-ccm-Schüttelautoklaven mit frisch bereitetem Raney-Nickel²⁹⁾ ausgeführt.

2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va): Die Lösung von 4 g 2-Oxo-cyclopentyl-essigsäure (II) ($1/38$ Mol) in 25 ccm Methanol wurde mit 10 g Anilin ($4/38$ Mol) und etwas weniger als 1 g Raney-Nickel bei 70 at Wasserstoff-Anfangsdruck langsam auf 50° erhitzt. Es zeigte sich keinerlei H₂-Aufnahme. Durch Erhitzen auf 135° und gutes Schütteln konnte die Reaktion bei mäßig schneller Wasserstoffaufnahme nach 4 Stdn. zu Ende geführt werden. Während der Reaktion wurde der H₂-Druck zwischen 50 und 80 at gehalten.

Das vom Katalysator abfiltrierte braun gefärbte Reaktionsprodukt wurde nach dem Abziehen des restlichen Lösungsmittels im Hochvak. fraktioniert. Nach einem Vorlauf von Anilin wurden im wesentlichen 2 Hauptfraktionen mit großem Siedepunktsintervall gewonnen: 120–145°/0.2 Torr und 150–165°/0.2 Torr. Der Rest bestand aus einem festen harzigen Rückstand, der auch oberhalb von 280° Badtemperatur (0.1 Torr) nicht überging.

Aus der ersten Hauptfraktion konnten durch weitere Fraktionierung keine einheitlichen stickstoffhaltigen Verbindungen gewonnen werden.

Die wiederholte Fraktionierung der zweiten Hauptfraktion führte zu einem farblosen zähen Öl mit einem konstanten Sdp. von 149–152°/0.007 Torr, das im Eisschrank erstarre. Die Substanz erwies sich als 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va). Ausb. 34% d. Th.

C₁₃H₁₅NO (201.3) Ber. C 77.55 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.23 H 7.36 N 7.07

Der verbleibende feste Rückstand wurde in Benzol gelöst, mit A-Kohle behandelt und der Benzolrückstand aus Äthanol und Cyclohexan bis zum konstanten Schmp. 98° umkristallisiert. Diese Verbindung ist das isomere Δ^1 -Cyclopentenylacetanilid (VIIa)³⁰⁾. Der Misch-Schmp. mit einer nach S. 2230 gewonnenen Probe war ohne Depression. Ausb. 8% d. Th.

2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb): Die Lösung von 14 g II in 10 ccm Wasser wurde mit 20 g Benzylamin und in Gegenwart von 1.5 g Raney-Nickel bei 70 at Wasserstoff-Anfangsdruck langsam erhitzt. Ab 105° begann die H₂-Aufnahme zunächst langsam und wurde bei 150–165° zügig. Nach etwa 3 Stdn. war die berechnete Menge aufgenommen, wobei der H₂-Druck während der Reaktion immer zwischen 70 und 90 at gehalten wurde.

Das erkaltete, filtrierte Reaktionsgemisch wurde im Wasserstrahlvakuum vom Lösungsmittel befreit und die restliche Flüssigkeit fraktioniert destilliert. Nach Abtrennung überschüss. Benzylamins wurden 3 Fraktionen aufgefangen: 1. 100–125°/0.3 Torr; 2. 140–150°/0.3 Torr; 3. 155–170°/0.3 Torr.

27) Vgl. I. c. 22). 28) Chem. Technik 5, 581 [1953].

29) Nach L. W. COVERT und H. ADKINS, J. Amer. chem. Soc. 54, 4116 [1932].

30) Die Verbindung wurde zunächst als 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va) angesprochen. Vgl. Diplomarb. G. RÖDL, Univ. München 1955; Angew. Chem. 67, 515 [1955].

Diese Fraktionen wurden einzeln im KRELLSchen Apparat nochmals fraktioniert. Dabei konnten folgende 3 Substanzen isoliert werden: Aus der 1. Fraktion (110–120°/0.4 Torr) wurden Kristalle isoliert, die nach Umkristallisation aus Methanol und Aceton farblos waren und bei 95–96° schmolzen. Es lag das *N*-Benzyl-*2-hydroxy-cyclopentyl*-acetamid (IV b) vor; der Misch-Schmp. mit einer auf andere Weise (S. 2232) gewonnenen Probe war ohne Depression. Ausb. 14% d. Th.

$C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3) Ber. C 72.07 H 8.21 N 6.00 Gef. C 71.96 H 8.03 N 5.95

Aus der 2. Fraktion wurde eine Substanz mit der Summenformel $C_{23}H_{30}N_2O_2$, Sdp. 144–148°/0.3 Torr, als in der Vorlage nach einiger Zeit gelblich werdende Flüssigkeit isoliert; sie konnte nicht näher definiert werden.

$C_{23}H_{30}N_2O_2$ (366.5) Ber. C 75.37 H 8.25 N 7.65 Gef. C 75.78 H 8.06 N 7.70

Die Destillation der 3. Fraktion ergab das erwartete 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb) als helles Öl, das im Eisschrank zu einer farblosen wachsähnlichen Masse erstarnte. Der Sdp. war bei 160–161°/0.1 Torr konstant. Ausb. 62% d. Th., ber. auf Oxosäure.

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.11 H 7.96 N 6.51 Gef. C 77.74 H 7.81 N 6.49

2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vc): 14 g II ($1/10$ Mol) und 25 ccm 30-proz. wäßrige Methylamin-Lösung ($1/4$ Mol) wurden mit 1.5 g Raney-Nickel bei einem Anfangsdruck von 95 at H_2 langsam erhitzt. Unter intensivem Schütteln begann bei 50° die H_2 -Aufnahme und wurde bei 100° sehr rasch. Nach 30 Min. war die berechnete Menge (etwa 2400 ccm H_2) verbraucht, wobei der H_2 -Druck zwischen 85 und 100 at gehalten wurde. Nach Beendigung der Hydrierung wurde noch $1/2$ Stde. auf 120° weiter erhitzt, wobei der Druck konstant blieb.

Die filtrierte Reaktionslösung wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und die leicht braun gefärbte Flüssigkeit über einer Widmer-Spirale in große Fraktionen aufgeteilt. Die Hauptfraktion, Sdp. 112–118°/0.2 Torr, die 85% des Destillats ausmachte, war noch mit geringen Mengen von Substanzen verunreinigt, die auch bei den folgenden Destillationen nur sehr schwer abzutrennen waren. Nach dreimaligem sorgfältigem Fraktionieren i. Hochvak. konnte das 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vc) als wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit, Sdp. 59–62°/0.005 Torr bzw. 73–75°/0.06 Torr, isoliert werden. Die Ausbeute an reiner Substanz betrug 74%, bezogen auf Oxosäure. Vc zersetzt sich i. Vak. oberhalb von 300° Badtemperatur sehr rasch. n_D^2 1.4771.

$C_8H_{13}NO$ (139.2) Ber. C 69.02 H 9.41 N 10.07 Gef. C 69.16 H 9.26 N 9.84

2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vd): Die Lösung von 12 g II in 20 ccm einer bei –10° gesätt. Ammoniak-Lösung wurde mit etwa 1 g Raney-Nickel bei einem Wasserstoff-Anfangsdruck von 110 at langsam erhitzt. Bei 100° begann eine zögernde Wasserstoffaufnahme. Durch Erhitzen auf 150° (100–110 at) war die Hydrierung nach $1\frac{1}{2}$ Stdn. praktisch beendet. Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde noch $1/2$ Stde. weiter erhitzt. Der nach dem Erkalten abgelesene Manometerstand entsprach der theoretisch benötigten Menge Wasserstoff.

Das filtrierte Reaktionsprodukt wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der leicht gelbbraun gefärbte ölige Rückstand i. Hochvak. vordestilliert. Nach einem Vorlauf von etwa 0.5 g Ausgangsmaterial bestand der Hauptteil aus 2 Fraktionen, Sdp. 115–118°/0.6 Torr und 120–135°/0.8 Torr; erstere als zähes Öl übergehend, letztere als eine im Kühler und in der Vorlage fest werdende Substanz. Im Kolben hinterblieb ein beträchtlicher, brauner, nicht destillierbarer Rückstand.

Die wiederholte Destillation der 1. Fraktion ergab ein stickstofffreies, farbloses zähes Öl, Sdp. 94–95°/0.001 Torr, $C_{14}H_{20}O_5$. Ausb. 15% d. Th.

$C_{14}H_{20}O_5$ (268.3) Ber. C 62.67 H 7.50 Gef. C 63.32 H 7.64

Das *2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan* (Vd) konnte bei der nochmaligen Destillation der 2. Fraktion als bei 107 – 108°/0.009 Torr schwer übergehendes farbloses Öl rein erhalten werden; es erstarrt in der Vorlage alsbald und schmilzt bei 49 – 50°. Die Verbindung ist stark hygroskopisch. Ausb. 27 % an reinem Produkt.

$C_7H_{11}NO$ (125.2) Ber. C 67.17 H 8.86 N 11.19 Gef. C 66.98 H 9.21 N 10.92

Methode 2

Die Ausgangsverbindung, das *cis-2-Hydroxy-cyclopentylessigsäure-lacton* (III), wurde meist nach R. P. LINSTEAD und E. M. MEADE³¹⁾ dargestellt. Hiernach wird ein Gemisch von Cyclopenten- und Cyclopentyliden-essigsäure mit halbkonzentrierter Schwefelsäure zum Lacton cyclisiert. Beim Destillieren des Lactons geht dabei leider ein Teil durch Wasserabspaltung in das Doppelmolekül über, analog wie aus Butyrolacton das Dibutolacton entsteht³¹⁾; von diesem Dimerisationsprodukt ist es nur schwer zu trennen. In einigen Fällen arbeiteten wir nach W. HÜCKEL und W. GELMROTH³²⁾, die durch katalyt. Hydrierung der 2-Oxo-cyclopentylessigsäure (II) zur *cis*- und *trans*-2-Hydroxy-cyclopentylessigsäure kommen; die *cis*-Säure – sie entsteht dabei zu 28 % – geht hierbei spontan in das Lacton über.

a) Lactambildung mit halogenwasserstoffsäuren Salzen

2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va): 4 g *cis-2-Hydroxy-cyclopentylessigsäure-lacton* (III) wurden mit 11.5 g frisch destilliertem Anilin und 6 g *Anilin-hydrochlorid* 8 Stdn. unter Rückfluß auf 180° (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in 60ccm 2n HCl gegossen und die salzaure Lösung mehrere Male ausgeäthert. Zur Verbesserung der Ausbeute wurde der noch ungelöst gebliebene schmierige Anteil in 20ccm Methanol gelöst, mit 50ccm Äther versetzt und 2 mal mit je 30ccm 2n HCl durchgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit 50ccm 3-proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, mit geglühtem Na_2SO_4 getrocknet und auf 10ccm eingeeengt. Das Δ^1 -*Cyclopentenylacetanilid* (VIIa) kristallisierte nach längerem Aufbewahren im Eisschrank in feinen, farblosen Nadeln aus; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther/Alkohol blieb der Schmp. bei 98° konstant. Ausb. 54 % d. Th., bezogen auf das eingesetzte Lacton.

$C_{13}H_{15}NO$ (201.3) Ber. C 77.55 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.55 H 7.32 N 6.81, 7.23

Die äther. Mutterlauge von VIIa wurde i. Vak. abgedunstet und der zurückgebliebene zähe braune Rückstand i. Hochvak. destilliert. Nach Abtrennung einer sehr niedrig siedenden Fraktion ging ein Produkt vom Sdp. 156 – 158°/0.01 Torr bzw. 150 – 154°/0.008 Torr über. Dieses erwies sich nach nochmaligem vorsichtigem Destillieren aus einem Kölbchen mit ange-schmolzener doppelter Vorlage als *2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan* (Va). Ausb. 8 % d. Th.

$C_{13}H_{15}NO$ (201.3) Ber. C 77.55 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.25 H 7.70 N 6.61

Diese Ausbeute wurde mit veränderten Mengen der Reaktionspartner und etwas niedrigeren Temperaturen höchstens ungewöhnlich überschritten.

3 g *Lacton III* und 14 g *o-Toluidin* wurden mit 7 g *o-Toluidin-hydrochlorid* 8 Stdn. unter Rückfluß auf 180° (Badtemp.) erhitzt. Nach der Aufarbeitung in üblicher Weise kristallisierte das Δ^1 -*Cyclopentenylessigsäure-o-toluidid* in farblosen kleinen Nadeln aus. Schmp. 116° (aus Äther/Methanol); Ausb. 32 % d. Th.

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.10 H 7.96 N 6.51 Gef. C 78.08 H 8.00 N 6.75

³¹⁾ O. WALLACH, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2963 [1896].

³²⁾ Liebigs Ann. Chem. 514, 243 [1932].

Analog wurde aus 2.5 g *III*, 12 g *p*-Toluidin und 6 g *p*-Toluidin-hydrochlorid durch 6 stdg. Erhitzen unter Rückfluß auf 210° Δ^1 -Cyclopentenyllessigsäure-*p*-toluidid vom Schmp. 142° (aus Methanol) erhalten. Ausb. 28% d. Th.

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.10 H 7.96 N 6.51 Gef. C 78.16 H 7.80 N 6.77

3 g *III*, mit 15 g frisch destilliertem *p*-Xylidin und 7 g *p*-Xylidin-hydrochlorid 6 Stdn. auf 180° erhitzt, ergaben Δ^1 -Cyclopentenyllessigsäure-*p*-xyliid in feinen farblosen Nadeln. Schmp. 146° (aus Äther). Ausb. 26% d. Th. Leicht löslich in Alkohol, schwerer in Äther und unlöslich in Wasser.

$C_{15}H_{19}NO$ (229.3) Ber. C 78.56 H 8.35 N 6.11
Gef. C 78.54, 78.73 H 8.33, 8.31 N 6.19

2 g *III*, 6 g gereinigtes und destilliertes Stearylamin und 3.5 g Stearylamin-hydrochlorid wurden 8 Stdn. unter Rückfluß auf 180° (Badtemp.) erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Versuch mit Anilin (S. 2230). Die dabei auskristallisierenden Produkte waren noch sehr unrein und mußten erst durch oftmaiges Umkristallisieren aus Alkohol/Aceton — wobei immer nur die ersten Anteile verwertet wurden — gereinigt werden. Das *N*-Staryl- Δ^1 -cyclopentenylacetamid konnte in langen farblosen Kristallen vom Schmp. 138° isoliert werden. Ausb. 28% d. Th.

$C_{25}H_{47}NO$ (377.6) Ber. C 79.51 H 12.23 N 3.71 Gef. C 79.33 H 11.94 N 3.98

2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb): 2.6 g *III* wurden mit 7 g frisch destilliertem Benzylamin und 4 g Benzylamin-hydrochlorid 8 Stdn. unter Rückfluß bei 160° gehalten. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten in 60ccm *n* HCl gegossen und die salzaure Lösung 3 mal ausgeäthert. Die noch ungelöst gebliebenen Anteile wurden in wenig Methanol aufgenommen und mit *n* HCl und Äther nochmals durchgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit 2-proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen auf etwa 20ccm fielen schon beim Erkalten lange, seidig glänzende Nadeln aus. Das Reaktionsprodukt *N*-Benzyl- Δ^1 -cyclopentenylacetamid (VIIb) wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 79°. Ausb. 26% d. Th.

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.11 H 7.96 N 6.51 Gef. C 78.38 H 7.89 N 6.66

Nach Einengen der äther. Mutterlauge von VIIb auf wenige ccm bildete sich nach längerem Aufbewahren im Eisschrank ein Kristallisat, welches aus Alkohol/Aceton umkristallisiert wurde. Die Substanz zeigte dann den Schmp. des *N*-Benzyl-(2-hydroxy-cyclopentyl)-acetamids (IVb) von 96°. Der Misch-Schmp. mit einer nach S. 2232 gewonnenen Probe der Substanz war ohne Depression. Ausb. 22% d. Th.

Das Lösungsmittel wurde nun ganz abgezogen und das restliche, zähe braune Öl im Hochvak. destilliert. Es konnte nach zweimaligem Fraktionieren das *2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb)*, Sdp. 160—161°/0.1 Torr, isoliert werden. Ausb. 5% d. Th.

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.11 H 7.96 N 6.51 Gef. C 77.98 H 8.21 N 6.60

b) Lactambildung durch Anwendung von Druck

2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va): Im Einschlußrohr wurden 4 g Lacton *III* und 4 g Anilin 8 Stdn. auf 150° erhitzt. Der flüssige Inhalt wurde mit 50ccm *n* HCl und 100ccm Äther behandelt. Aus der äther. Lösung des Reaktionsprodukts kristallisierte das Δ^1 -Cyclopentenylacetanilid (VIIa) vom Schmp. 98° (Ausb. 14% d. Th.). Der Rückstand der Äthermutterlauge ergab bei der Hochvak.-Destillation *2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Va)*, Sdp. 174—177°/0.2 Torr; Ausb. etwa 10% d. Th.

$C_{13}H_{15}NO$ (201.3) Ber. C 77.55 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.59 H 7.95 N 6.99

Die gleiche Umsetzung führte bei 220° zu einer bisher unaufgeklärten Verbindung, für die am ehesten die Formel $C_{13}H_{13}NO$ in Betracht zu ziehen ist. Nach dem Erkalten wurde der

schwarzgefärbte flüssige Inhalt wie im vorigen Versuch aufgearbeitet. Die salzaure Lösung wurde noch einmal ausgeäthert, der Äther gewaschen, getrocknet und auf wenige ccm eingeengt. Es fielen feine Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 165° schmolzen. Ausb. 16% d. Th.

$C_{13}H_{13}NO$ (199.2) Ber. C 78.36 H 6.57 N 7.03 Gef. C 77.94 H 5.76 N 6.87

N-Benzyl-[2-hydroxy-cyclopentyl]-acetamid (IVb): 4 g *Lacton III* wurden mit 8 g *Benzylamin* im Einschlußrohr 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde mit sehr viel Äther und wenig Methanol herausgelöst, diese Lösung mit 100ccm verd. Salzsäure behandelt und der salzaure Auszug nochmals ausgeäthert. Die Ätherlösungen wurden gewaschen und getrocknet. Beim Einengen auf etwa 25ccm konnte krist. *IVb* isoliert werden, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol und Aceton bei 96° schmolz. Dieses Verfahren wurde zur *Darstellung der Verbindung beibehalten* (s. S. 2233). Ausb. 76 – 84% d. Th.

$C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3) Ber. C 72.08 H 8.20 N 6.00 Gef. C 72.49 H 7.96 N 6.15

2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vc): 7 g *III* wurden in einem 100-ccm-Autoklaven mit 3 g *Methylamin* versetzt, das durch Auftröpfen einer gesättigten Methylammoniumchlorid-Lösung auf NaOH und nachfolgendes Trocknen im NaOH-Turm dargestellt und in einer Kältemischung kondensiert worden war. Die Mischung wurde langsam angeheizt und während 7 Stdn. auf 260 – 280° gehalten. Der Maximaldruck betrug 46 at.

Nach Erkalten und Abblasen des überschüss. Methylamins (letzte Reste bei 0.1 Torr und 30°) wurde über einer 15cm langen Widmer-Spirale im Hochvak. fraktioniert. Nach einem kurzen Vorlauf wurden zwei konstant siedende Fraktionen bei 78 – 84°/0.1 Torr und 130 bis 137°/0.6 Torr aufgefangen. Jede wurde für sich durch Ausschütteln ihrer äther. Lösungen mit *n* HCl und 5-proz. Na_2CO_3 -Lösung gereinigt, getrocknet und fraktioniert.

Die erste Fraktion ergab *2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vc)* als hellgelbe, bewegliche Flüssigkeit, Sdp. 94 – 96°/0.25 Torr; Ausb. 32% d. Th.

$C_8H_{13}NO$ (139.2) Ber. C 69.02 H 9.41 N 10.07 Gef. C 69.13 H 9.14 N 10.36

Aus der zweiten Fraktion konnte eine Verbindung $C_{15}H_{23}NO_3$ (?) als konstant übergehendes gelbliches Öl vom Sdp. 135 – 137°/0.6 Torr isoliert werden. Ausb. 28% d. Th.

$C_{15}H_{23}NO_3$ (265.3) Ber. C 67.89 H 8.74 N 5.28 Gef. C 67.41 H 9.03 N 5.09

In einem Versuch von 2 Stdn. Dauer, bei dem auf 280 – 290° erhitzt wurde, entstand ausschließlich das bicyclische *Lactam Vc* in 36-proz. Ausbeute. Sdp. 82 – 84°/0.1 Torr. Bei 200° wurde indessen keine Umsetzung beobachtet.

$C_8H_{13}NO$ (139.2) Ber. C 69.02 H 9.41 N 10.07 Gef. C 68.77 H 8.84 N 10.21

Pikrate: Bei langsamem Zusammengießen einer äther. Pikrinsäurelösung und der siedenden Ätherlösung der Substanz fällt nach einiger Zeit ein gelblicher Niederschlag aus. Nach mehrtagigem Stehenlassen im Eisschrank kristallisieren aus Äthanol 2 *Pikrate*, von denen das vom Schmp. 166° überwiegt. Die Salze sind durch Farbe, Kristallform und Löslichkeit unterscheidbar.

Pikrat 1: Rotbraune Prismen; Schmp. 166°.

$C_8H_{13}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (368.3) Ber. C 45.65 H 4.38 N 15.21
Gef. C 45.26, 45.10 H 5.15, 5.12 N 14.63

Pikrat 2: Gelbe feine Nadeln; Schmp. 185°.

$C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (499.4) Ber. C 52.90 H 4.24 N 14.02
Gef. C 52.62, 52.66, 52.85 H 4.15, 4.19, 4.35 N 13.69, 14.24

Beide Pikrate sind nur dann rein zu erhalten, wenn sie aus verschiedenen Lösungsmitteln wie Äther, Alkohol und Aceton öfters umkristallisiert werden. Pikrat 1 ist in Äther schwerer löslich als Pikrat 2.

2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vd): In einem Autoklaven wurden 10g *Lacton III* mit etwa 5ccm flüssigem Ammoniak (aus der NH₃-Bombe kondensiert, getrocknet) versetzt. Diese Mischung wurde 6 Stdn. zwischen 260 und 270° gehalten. Der Druck überstieg dabei 60 at. Nach dem Erkalten wurde der Überschuß an Ammoniak abgeblasen und das flüssige, etwas verharzte, braune Reaktionsprodukt in sehr viel Äther und wenig Äthanol gelöst. Im Autoklaven verblieb wenig Ammoniumcarbonat.

Die Lösung des Reaktionsprodukts wurde nach dem Trocknen auf einige ccm eingeengt. Dabei fiel *2-Hydroxy-cyclopentylacetamid (IVd)* in farblosen Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 99° schmolzen. Der Misch-Schmp. mit dem wie unten dargestellten Produkt war ohne Depression. Ausb. 10% d. Th.

$C_7H_{13}NO_2$ (143.2) Ber. C 58.84 H 9.15 N 9.78 Gef. C 59.21 H 9.20 N 9.85

Der Mutterlaugen-Rückstand lieferte, fraktioniert destilliert, eine größere Vorfraktion und dann konstant bei 109–111°/0.015 Torr das bald erstarrende *2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vd)*; derbe farblose Kristalle, Schmp. 49–50°; Ausb. 38% d. Th.

$C_7H_{11}NO$ (125.2) Ber. C 67.17 H 8.86 N 11.19 Gef. C 67.58 H 9.14 N 11.68, 11.41

Ein gleichartiger, aber auf 320° erhitzter Ansatz ergab keine definierten Produkte, während ein bei 210° durchgeführter Versuch lediglich 64% d. Th. IVd ergab. Das *Lacton III* wird praktisch vollständig in das Amid IVd umgewandelt, wenn das Verhältnis Lacton:Ammoniak wie 1:1 ist, wie sich aus dem zur *Darstellung* des Amids geeigneten nachfolgenden Versuch ergibt.

In einem mit Kohlensäure/Methanol gekühlten Bombenrohr wurden auf 5g *Lacton III* 0.5ccm Ammoniak aus der Bombe kondensiert. Man erhielt 4 Stdn. auf 200° und blies nach dem Erkalten den Überschuß an Ammoniak ab. Die verbliebene Reaktionslösung wurde in viel warmem Äther aufgenommen, wobei sich alles bis auf die Verharzungsprodukte löste.

Beim Einengen der getrockneten äther. Lösung kristallisierten farblose Nadeln des *2-Hydroxy-cyclopentylacetamids (IVd)* aus; 5.20g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmp. bei 99°.

Methode 3

2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb): 2g sorgfältig getrocknetes *Amid IVb* wurden im Bombenrohr 5 Stdn. auf 200° erhitzt. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten mit sehr viel Äther herausgelöst. Die nur wenig gefärbte äther. Lösung wurde 3 mal mit wenig n HCl ausgeschüttelt, wie üblich getrocknet und auf 20ccm eingeengt. Es fiel *N-Benzyl-cyclopentenylacetamid (VIIb)* in Nadeln aus; Schmp. 78–79° (aus Äther/Alkohol). Der Misch-Schmp. mit einer auf anderem Wege dargestellten Substanzprobe war ohne Depression.

Das Lösungsmittel wurde nun ganz abgezogen und der Rückstand fraktioniert destilliert. *2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vb)* konnte mit einem Sdp. von 165–167°/0.2 Torr isoliert werden. Ausb. 18% d. Th.

$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C 78.11 H 7.96 N 6.51 Gef. C 77.82 H 8.36 N 6.57

Versuche im offenen Gefäß bei 110° und 200–230° blieben ohne Ergebnis.

2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (Vd): 2g IVd, bei 60° i. Vak. sorgfältig getrocknet, wurden im Bombenrohr 8 Stdn. auf 260–290° erhitzt.

Das zu einem beträchtlichen Teil zersetzte und verharzte braunschwarze Reaktionsprodukt wurde in einem Flüssigkeitsextraktor mit Äther behandelt, die äther. Lösung mit Hilfe einer sehr kleinen Al_2O_3 (Merck)-Säule von färbenden Bestandteilen befreit, mit 10ccm 2*n* HCl geschüttelt, gewaschen und getrocknet. Nach Abziehen des Äthers blieb ein gelbliches Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

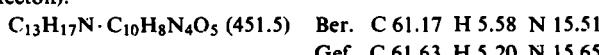
Diese Substanz wurde, um sie zu identifizieren, mit LiAlH_4 reduziert. Das aus der ätherischen Lösung des Reaktionsproduktes dargestellte *Pikrat* schmolz bei 112–114° und war mit dem nach S. 2235 gewonnenen Produkt identisch.

Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid

2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octane (VI)

2-Phenyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIa): Die Lösung von 1g *Va* in 100ccm trockenem Äther wurde tropfenweise in 50ccm 1*m* LiAlH_4 in Äther gegeben. Nach 8 stdg. weiterem Sieden wurde mit Wasser zersetzt und nach Zugabe von 10-proz. Natriumcarbonatlösung auf der Schüttelmaschine mehrere Male ausgeäthert. Die Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, die auf etwa 20ccm eingeeigte Lösung mit 2*n* HCl geschüttelt, der saure wäßrige Auszug mit Na_2CO_3 wieder alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es blieb ein gelbliches Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war (Ausb. 68% d. Th.).

Dieses wurde in Äther zum *Pikrolonat* umgesetzt: feine gelbe Nadeln, Schmp. 194° (aus Alkohol und Aceton).



2-Benzyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIb) wurde wie *VIa* aus 1g *Vb* in 80ccm siedendem Äther gewonnen. Blaßgelbes Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Ausb. 71% d. Th.

Das Öl wurde in Äther mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt. Die Fällung blieb einige Tage im Eisschrank stehen und wurde dann zweimal aus Äthanol/Methanol umkristallisiert. Die gelben Kristalle schmolzen bei 103–105°.



cis-2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIc): Die Lösung von 0.8g *Vc* in 100ccm Äther ließ man langsam in 50ccm Äther, dem 20ccm frisch bereitete 1*m* LiAlH_4 -Lösung zugesetzt werden waren, eintropfen. Diese Mischung wurde unter Rückfluß und gelegentlichem Hinzufügen einer neuen Portion von festem LiAlH_4 erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die äther. Lösung in der schon beschriebenen Weise zersetzt und ihr die Base durch Behandlung mit 2*n* HCl entzogen. Die äther. Lösung des gereinigten Reaktionsproduktes wurde getrocknet, mit äther. Pikrolonsäurelösung versetzt und kurze Zeit erwärmt. Erst nach einigen Tagen bildete sich ein Kristallat von gelben Nadeln des *Pikrolonats*, das, einige Male aus Methanol umkristallisiert, bei 207° schmolz.



Jodmethyлат: 1g *Vc* in 100ccm Äther wurde wie oben reduziert; Aufarbeitung und Reinigung erfolgten wie angegeben. Die äther. Lösung des Reduktionsproduktes wurde im Überschuß mit *Methyljodid* versetzt und bei 25° stehengelassen. Es kristallisierte eine farblose Substanz, die mehrmals aus Aceton umkristallisiert wurde; Schmp. 286–288° (Zers.).



cis-2-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octan (VID): Die Lösung von 1.2g *Vd* in 50ccm absol. Äther ließ man sehr langsam in eine Suspension von 200mg festem Lithiumalananat in 100ccm Äther eintropfen. Alsdann erhitzte man noch 8 Std. unter zweimaliger Zugabe von je 100mg festem

LiAlH_4 und arbeitete in gewohnter Weise auf. Das erhaltene hellbraune Öl (Ausb. 88 % d. Th.), das nicht zur Kristallisation zu bringen war, destillierte zwischen 55 und 58°/15 Torr als wasserhelle, relativ leicht bewegliche Flüssigkeit über. *VId* riecht an der Luft und ist sehr hygrokopisch; bei mehrtagigem Aufbewahren über P_2O_5 wird die Substanz blaßgelb.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$ (111.2) Ber. C 75.62 H 11.78 N 12.60 Gef. C 75.31 H 10.93 N 12.42

Pikrat: Mit Pikrinsäure in absolut. ätherischer Lösung entsteht ein gelber Niederschlag. Schmp. 111–114° (aus Methanol). Genaue Schmelzpunktswerte erhält man nur, wenn man von 100° ab ungewöhnlich langsam erhitzt.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (340.3) Ber. C 45.88 H 4.74 N 16.85 Gef. C 45.78 H 5.20 N 17.05

Pikrolonat: Man versetzt *VId* in absolut. Äther mit einer ebensolchen Lösung von Pikrolonsäure und kristallisiert das bei sehr starkem Einengen langsam auskristallisierende Pikrolonat zweimal aus Methanol um. Schmp. 203–204°.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$ (375.4) Ber. C 54.39 H 5.64 N 18.60 Gef. C 54.56 H 6.03 N 18.57

Jodmethylat: Eine Lösung von 400 mg *VId* in 20 ccm absolut. Äther wurde mit einem großen Überschuß *Methyljodid* etwa 1/2 Stde. unter Rückfluß erwärmt. Die langsam einsetzende Fällung des Jodmethylats wird im Eisschrank vervollständigt. Schmp. 285–288° (aus Aceton) (unter Braunfärbung und Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NJJ}$ (267.2) Ber. N 5.24 Gef. N 5.10

Die Identität dieses quartären Salzes mit dem aus 2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3]-octan gewonnenen (S. 2234) wurde durch Vergleich der IR-Spektren kontrolliert.

β -[Δ^1 -Cyclopentenyl]-äthylamine (*VIII*)

β -[Δ^1 -Cyclopentenyl]-äthylanilin (*VIIIa*): 1 g *VIIa*, gelöst in 100 ccm absolut. Äther, wurde mit 0.5 g festem LiAlH_4 40 Stdn. unter gelegentlicher Zugabe einer weiteren kleinen Portion von festem LiAlH_4 unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde wie bei den vorigen Versuchen aufgearbeitet und der salzsaure Auszug im Exsikkator über P_2O_5 eingeengt. Es schieden sich die sehr langen farblosen Nadeln des *Dihydrochlorids* ab. Diese wurden aus konz. Salzsäure umkristallisiert und nach dem Absaugen über P_2O_5 i. Vak. getrocknet. Schmp. 127° (Zers.). Ausb. 82 % d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N} \cdot 2\text{HCl}$ (260.2) Ber. C 59.99 H 7.36 Cl 27.25 N 5.38
Gef. C 59.33 H 7.44 Cl 26.91 N 5.38

β - Δ^1 -Cyclopentenyl-äthyl]-benzyl-amin (*VIIIb*): 1 g *VIIb* in 200 ccm absolut. Äther wurde wie oben mit LiAlH_4 reduziert. Die gereinigte und stark eingeengte äther. Lösung des Reaktionsproduktes wurde mit 3 ccm halbkonz. Salzsäure ausgezogen, die währ. Phase von dunkel gefärbten Zersetzungprodukten abgesaugt und im Exsikkator über P_2O_5 und NaOH eingeengt; es schieden sich farblose Kristalle des *Dihydrochlorids* ab, die aus methanol. Salzsäure umkristallisiert wurden. Schmp. 210–212° (Zers.). Roh-Ausb. 62 % d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N} \cdot 2\text{HCl}$ (274.2) Ber. C 61.32 H 7.72 N 5.11 Gef. C 61.76 H 8.44 N 5.32

β - Δ^1 -Cyclopentenyl-äthyl]-stearyl-amin: 1 g *N-Stearyl- Δ^1 -cyclopentenylacetamid* wurde in 200 ccm Äther gelöst und mit einem 4–5fachen Überschuß 1 m LiAlH_4 reduziert. Das gereinigte Reduktionsprodukt wurde im Exsikkator von anhaftendem Lösungsmittel völlig befreit. Das so erhaltene Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war, wurde in äther. Lösung mit einem geringen Überschuß an Pikrolonsäure versetzt, wobei nach einigen Tagen feine gelbe Nadeln des *Pikrolonats* ausfielen. Es wurde mehrere Male zuerst aus Äther und dann aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 133° (Zers.). Ausb. 64 % d. Th.

$\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$ (627.8) Ber. C 66.96 H 9.15 N 11.16 Gef. C 67.14 H 9.29 N 11.01