

THEODOR WAGNER-JAUREGG und MAX ROTH

**Ein Sonderfall von Beckmann'scher Umlagerung:
Die Isomerisierung des 1-Methyl-2-acetyl- Δ^1 -cyclopenten-oxims
zu einem Oxazolin-Derivat**

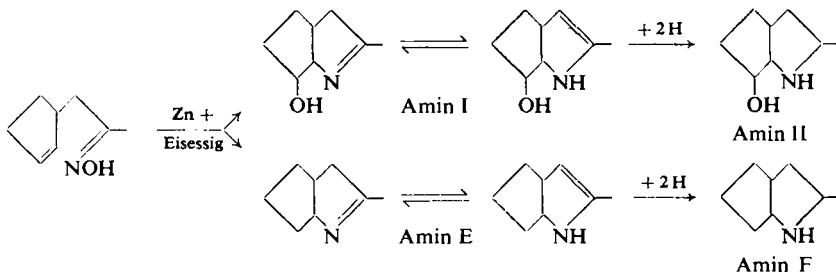
Aus der Forschungsabteilung der Siegfried AG, Zofingen, Schweiz

(Eingegangen am 18. Juli 1960)

Prof. Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Es wird gezeigt, daß das von PERKIN JR. im Jahre 1890 durch Isomerisierung des Oxims des 1-Methyl-2-acetyl- Δ^1 -cyclopentens (I) erhaltene und als bicyclisches Pyrrolinderivat III formulierte Amin 2,5-Dimethyl-4,5-cyclopentano- Δ^2 -oxazolin (VI) ist. Dieses besitzt eine bemerkenswerte Stabilität gegenüber Säuren. Seine Reaktion mit salpetriger Säure wird aufgeklärt und eine vom 1,2-Oxido-1-methyl-cyclopentan ausgehende, durchsichtige Synthese angegeben.

Kürzlich wurde über neuartige Reaktionen des Δ^2 -Cyclopentenyl-aceton-oxims bei Behandlung mit Zinkstaub in Eisessig berichtet¹⁾, die unter Umlagerung bzw. Reduktion zu Derivaten des von PRELOG²⁾ beschriebenen 2,3-Cyclopentano-pyrrolidins führen³⁾:



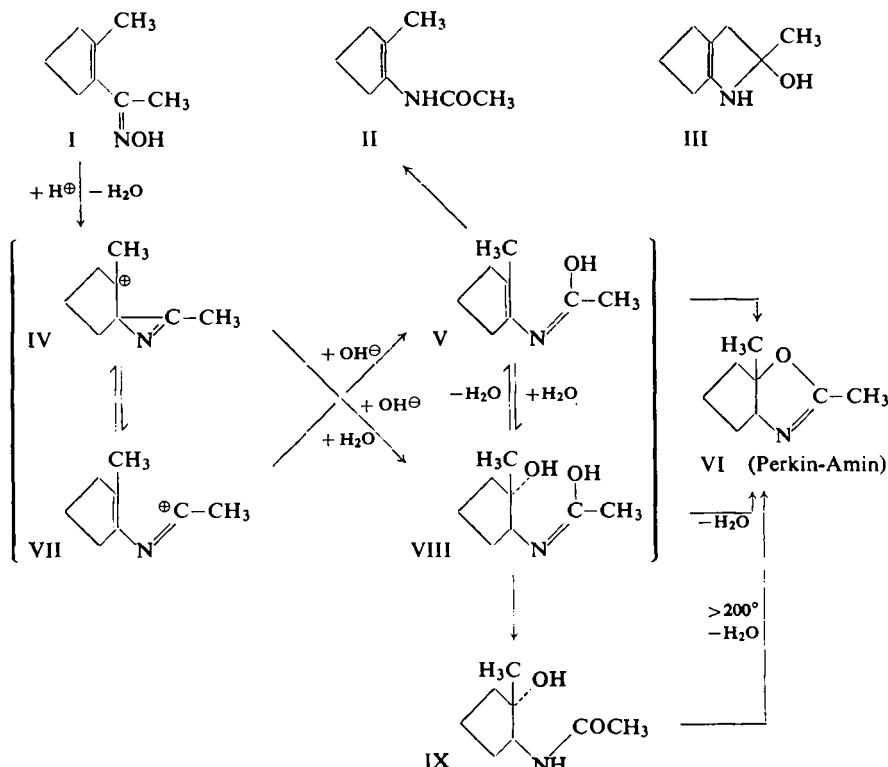
Eine mit dem Amin I isomere Base C₈H₁₃NO war schon im Jahre 1890 von PERKIN JR.⁴⁾ durch Erhitzen des 1-Methyl-2-acetyl- Δ^1 -cyclopenten-oxims (I) mit HCl auf 100° in Eisessig/Acetanhydrid erhalten worden. Er schrieb der schwachen Base vom Sdp. 163–165° die Struktur eines 3-Hydroxy-3-methyl-2-aza-pentalens-(9) (III) zu, das unter den Reaktionsbedingungen durch intermediäre Beckmannsche Umlagerung über das Acetamid II hätte entstehen können.

¹⁾ TH. WAGNER-JAUREGG, Angew. Chem. 71, 164 [1959]; R. GRIOT und TH. WAGNER-JAUREGG, Helv. chim. Acta 41, 867 [1958]; 42, 121, 605 [1959].

²⁾ V. PRELOG und S. SZPILFOGEL, Helv. chim. Acta 28, 178 [1945].

³⁾ Eine dem angegebenen Formelschema analoge Reaktionsfolge konnten wir in der Folge ausgehend vom Δ^2 -Cyclohexenyl-aceton-oxim durchführen (siehe den Anhang zum experimentellen Teil). Sie zeigt, daß die mit Δ^2 -Cyclopentenyl-aceton-oxim gelungene Isomerisierung nicht auf das Fünfring-System beschränkt ist.

⁴⁾ W. H. PERKIN JR., J. chem. Soc. [London] 57, 204 [1890].



Wir stellten fest, daß die Base katalytisch äußerst schwer hydrierbar ist, womit Formel III unwahrscheinlich wird. Ferner ergibt die Chromsäureoxydation nach KUHN-ROTH etwas mehr als 1.5 Mole Essigsäure, so daß mindestens zwei CH₃-Gruppen anzunehmen sind. Diesen Befunden wird die Formel VI des 2,5-Dimethyl-4,5-cyclopentano- Δ^2 -oxazolins gerecht, das offenbar durch Cyclisierung des zunächst noch hypothetischen Produktes II (bzw. V) der Beckmannschen Umlagerung entstanden ist.

Die IR-Absorption des Perkin-Amins (s. Abbild. S. 3038) weist ebenso wie die des authent. 2-Methyl- Δ^2 -oxazolins⁵⁾ die für CN-Doppelbindungen charakteristische Valenzschwingung bei 1665 bzw. 1680/cm auf.

Auch die ermittelte Molekularrefraktion von 38.9 stimmt mit dem für ein Oxazolin-Derivat errechneten Wert von 38.8 gut überein. Ferner ist die Basizität des Perkin-Amins von ähnlicher Stärke wie diejenige bekannter 2-Alkyl(C₂—C₄)- Δ^2 -oxazoline; deren p_{K_a} -Werte liegen nach unseren Messungen zwischen 5.5 und 6.0⁶⁾. Schließlich

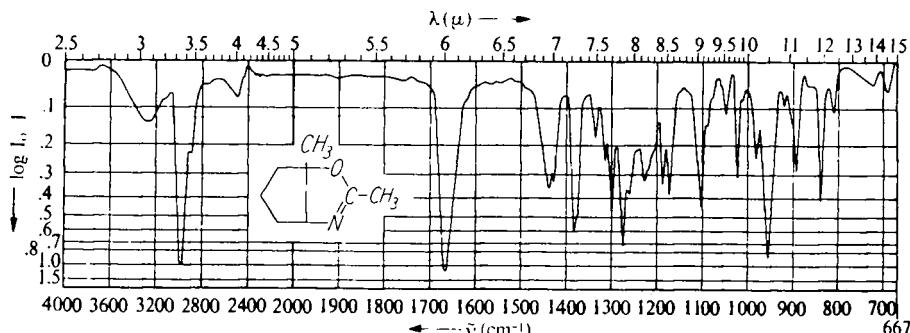
⁵⁾ Vgl. dazu J. NYS und J. LIBEER, Bull. Soc. chim. belges **65**, 377 [1956]. Die darin wie auch beim Perkin-Amin vorhandene Absorption bei 3.1 μ (3226/cm) könnte die einer durch Feuchtigkeitsspuren bedingten Hydroxylbande sein, obwohl beide Produkte über Natrium destilliert waren. Bekanntlich sind die flüssigen Oxazoline außerordentlich hygroskopisch.

⁶⁾ G. R. PORTER, H. N. RYDON und J. A. SCHOFIELD, Nature [London] **182**, 927 [1958], sowie J. chem. Soc. [London] **1960**, 2686, geben für 2-Methyl- Δ^2 -oxazolin ein p_{K_a}' von 5.5 an, O. GARREN und J. KEIL, Arch. Biochem. Biophysics **89**, 293 [1960], dagegen 6.18 (25%).

ordnet sich auch der Siedepunkt des Perkin-Amins recht gut in die Reihe einiger zum Vergleich hergestellter 2-Alkyl- Δ^2 -oxazoline ein:

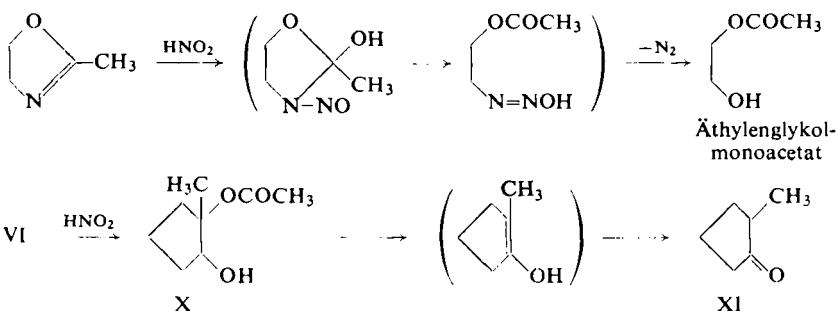
Siedepunkte 2-alkylsubstituierter Δ^2 -Oxazoline⁷⁾

C_4H_7NO	2-Methyl- Δ^2 -oxazolin	110–111°
C_5H_9NO	2,5-Dimethyl- Δ^2 -oxazolin	116–118°
C_5H_9NO	2-Äthyl- Δ^2 -oxazolin	126–128°
$C_6H_{11}NO$	2-Isopropyl- Δ^2 -oxazolin	136–139°
$C_7H_{13}NO$	2-tert.-Butyl- Δ^2 -oxazolin	142–143°
$C_8H_{13}NO$	Perkin-Amin (VI)	163–165°



IR-Spektrum des Perkin-Amins (VI) in 5-proz. Chloroformlösung (Schichtdicke 0.11 mm)

In Übereinstimmung mit Formel VI fallen Zerewitinoff- und van Slyke-Bestimmung, in Gegenwart von Kaliumjodid⁸⁾, negativ aus. Versetzt man aber eine Lösung des Perkin-Amins in verd. Essigsäure bei Raumtemperatur mit $NaNO_2$, dann wird in lebhafter Reaktion 1 Mol N_2 frei. Gleichartig verhält sich 2-Methyl- Δ^2 -oxazolin, dessen Umsetzungsprodukt gemäß Siedepunkt, Brechungsindex und IR-Spektrum identisch mit Äthylenglykol-monoacetat ist:



Analog verläuft die Einwirkung von HNO_2 auf das Perkin-Amin. Das Desaminiierungsprodukt X gibt bei der alkalischen Verseifung ein Mol Essigsäure. Sein IR-

⁷⁾ Darstellung in Anlehnung an die Vorschrift von H. WENKER, J. Amer. chem. Soc. 57, 1079 [1935].

⁸⁾ Vgl. G. KAINZ und H. HUBER, Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta 4, 349 [1953]; 10, 337 [1959].

Spektrum läßt Hydroxyl-, Methyl- und Estergruppen erkennen. Bei der Destillation wird Essigsäure abgespalten; es entsteht ein Keton, das durch Vergleich des Dinitrophenylhydrazons und Semicarbazons mit einem authent. Präparat als 2-Methylcyclopentanon⁹⁾ (XI) identifiziert wurde.

Demnach reagieren Perkin-Amin und 2-Methyl- Δ^2 -oxazolin mit HNO_2 in gleicher Weise wie ein primäres Amin, nämlich unter Stickstoffabspaltung. Diese Reaktion eines cyclischen Iminoesters ist demnach ein Analogon zu derjenigen des strukturell ähnlichen 2-Methyl- Δ^1 (bzw. Δ^2)-pyrrolins^{1,10)}.

Aus dem bei 172° schmelzenden Methojodid des Perkin-Amins erhielten wir in Gegenwart von etwas Piperidin ein Kondensationsprodukt mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, analog dem für das 2-Methyl- Δ^2 -oxazolin angegebenen¹¹⁾. Die Maxima der Lichtabsorption liegen für beide Cyaninfarbstoffe im UV übereinstimmend bei 219–220 und 265–266 m μ ; die Banden im Sichtbaren sind nur um wenig verschoben (446 bzw. 442 m μ). Auch die Sensibilisierungsspektren in einer AgCl -reichen Emulsion weisen ähnliche Bereiche auf, doch ist der vom 2-Methyl-oxazolin abgeleitete Farbstoff wirksamer¹²⁾.

Von den bisher beschriebenen 2-Alkyl- Δ^2 -oxazolinen unterscheidet sich das Perkin-Amin durch sein Verhalten gegenüber Säuren. Es liefert ein beständiges Hydrochlorid vom Schmp. 155° und wird auch beim Kochen mit *n* HCl nicht verändert. Ob diese Stabilität auf die besonderen Substitutionsverhältnisse in der 4- und 5,5-Stellung des Oxazolinringes zurückzuführen ist, müßte durch Vergleich mit entsprechenden synthetischen Analogen festgestellt werden. 2-Phenyl-4,5-cyclopentano- Δ^2 -oxazolin und 2,5-Dimethyl-4-carbäthoxy- Δ^2 -oxazolin werden durch kochende verdünnte Salzsäure leicht verseift¹³⁾. Die 4,4-Dimethyl-2-aryl- Δ^2 -oxazoline sind aber bezüglich Ringspaltung sehr stabil¹⁴⁾.

Unter energischen Hydrolyse-Bedingungen, beim Erhitzen mit 66-proz. Bromwasserstoffsäure, geht VI unter Abspaltung von Ammoniak und Essigsäure in 2-Methylcyclopentanon (XI) über, das in Form seines Dinitrophenylhydrazons gefaßt wurde. Bei der Pyrolyse des VI-Hydrochlorids wird ebenfalls Ammoniak in Form von NH_4Cl abgespalten.

Eine Ringspaltung unter Erhaltung des Stickstoffes im Molekül erfolgt bei Behandlung von VI mit Benzoylchlorid unter Schotten-Baumann-Bedingungen. Das Reaktionsprodukt XII vom Schmp. 95–97° unterscheidet sich vom Perkin-Amin (VI) durch den Mehrgehalt der Elemente der Benzoësäure. Die Benzoylierung zu XII steht im Einklang mit Literaturangaben über Oxazoline und der analogen Reaktion des 2-Methyl- Δ^2 -pyrrolins mit Benzoylchlorid und Kalilauge¹⁵⁾. Die basische Hydrolyse

⁹⁾ M. VAN RYSELBERGE, Bull. Soc. chim. Belgique **35**, 316 [1926], C. **1926** II, 1846; vgl. BEILSTEIN, II. E. W., Bd. 7, S. 13.

¹⁰⁾ G. KAINZ und H. HUBER, Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta **11**, 245 [1960]. Über die ähnliche Reaktion eines cyclischen Azomethins mit HNO_2 siehe O. E. EDWARDS und R. HOWE, Proc. chem. Soc. [London] **1959**, 62.

¹¹⁾ F. M. HAMER und R. J. RATHBONE, Engl. Pat. 541330 [1941]; C. A. **36**, 4767 [1942].

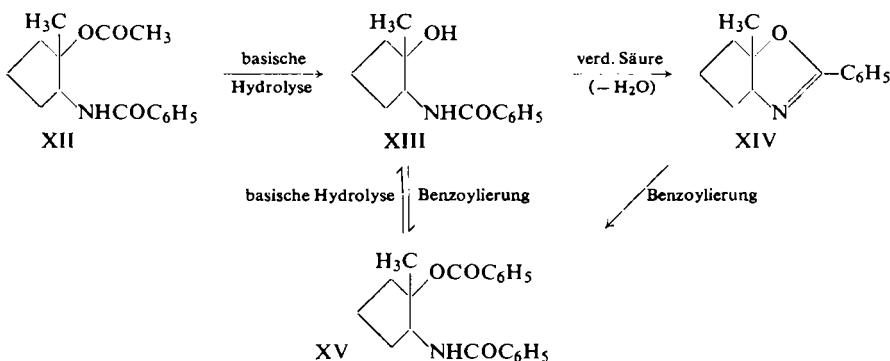
¹²⁾ Wir danken diese Untersuchung der TYPON AG, Burgdorf (Schweiz).

¹³⁾ G. E. MCCASLAND und D. A. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2190 [1950]; K. PFISTER III und M. TISHLER, Amer. Pat. 2530627 [21. Nov. 1950]; C. A. **45**, 4263 b/c.

¹⁴⁾ R. N. BOYD und R. C. RITTNER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2032 [1960].

¹⁵⁾ I.c.¹⁾; Helv. chim. Acta **42**, 121 [1959].

von XII liefert neben Essigsäure eine neutrale Substanz vom Schmp. 103–104° (XIII)¹⁶. Beim Erhitzen mit verd. Säure verliert diese Wasser; die Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindung vom Schmp. 56–57° passen am besten zur Formel eines 5-Methyl-2-phenyl-4,5-cyclopentano- Δ^2 -oxazolins (XIV)¹⁷. Daneben entsteht durch Verseifung von XIII in geringer Menge Benzoesäure. Die Benzoylierung von XIII und von XIV liefert die Dibenzoylverbindung XV.



Als höhersiedendes Nebenprodukt der Darstellung von VI konnten wir in einigen Ansätzen eine damit isomere feste Substanz vom Schmp. 79° isolieren, die gemäß IR-Spektrum Amidstruktur besitzt. Es handelt sich um N-[2-Methyl- Δ^1 -cyclopentenyl]-acetamid (II)¹⁸. Seine Dihydroverbindung schmilzt bei 56–57° und ist identisch mit dem durch Acetylierung von 2-Amino-1-methyl-cyclopentan erhaltenen Produkt. Letzteres stellten wir durch Reduktion von 1-Methyl-cyclopentanon-(2)-oxim dar. Das Amid II ist das Produkt der Beckmannschen Umlagerung von I. Da es auch bei weiterer Behandlung unter den Bedingungen der Bildung des Perkin-Amins nicht in dieses übergeht, muß es als Neben- und nicht als Zwischenprodukt der Umlagerungsreaktion des Oxims I, wie ursprünglich von PERKIN angenommen, angesehen werden.

Weiterhin erhielten wir gelegentlich der Darstellung des Perkin-Amins in sehr geringer Menge eine Verbindung vom Schmp. 142°, deren Analyse und Eigenschaften für Formel IX¹⁹ sprechen. Durch Erhitzen auf 200–260° geht sie unter Wasserabspaltung in das Perkin-Amin über.

¹⁶⁾ Die *trans*-Form des entspr. methylfreien Analogons, das *trans*-2-Benzoylamino-cyclopentanol, schmilzt bei 120–121°; G. E. McCASLAND und D. A. SMITH, J. Amer. chem. Soc. 72, 2190 [1950].

¹⁷⁾ Das entsprechende methylfreie Analogon (*cis*-Form) schmilzt bei 50–51°; G. E. McCASLAND und E. C. HORSWILL, J. Amer. chem. Soc. 73, 3744 [1951].

¹⁸⁾ Das damit isomere Cyclopentanspirobutyrolactam vom Schmp. 75° und Sdp.₁₆ 164°, wurde von S. S. G. SIRCAR, J. Indian chem. Soc. 5, 549 [1928]; C. 1929 I, 741, beschrieben.

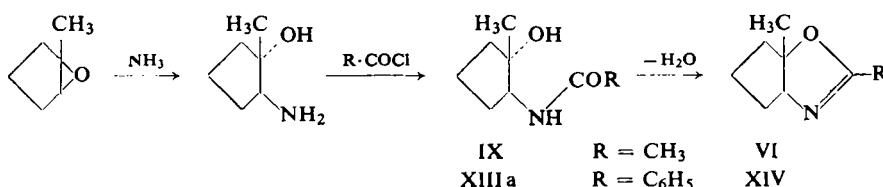
¹⁹⁾ Aus Gründen, die im „Nachtrag bei der Korrektur“ (S. 3041) angegeben werden, sind die Amino- und die Hydroxylgruppe von IX in *trans*-Stellung zueinander angenommen.

II, VI und IX entstehen wahrscheinlich über die gemeinsamen Zwischenstufen V und VIII (S. 3037). Man kann annehmen, daß ähnlich wie in anderen Fällen die Beckmannsche Umlagerung auch hier über ein Kation mit Azirinring²⁰⁾ z. B. IV erfolgt.

Mitbedingungen für das Funktionieren der zum Perkin-Amin führenden Reaktionsfolge scheint die Anwesenheit der Methylgruppe an der Doppelbindung des Cyclopentenringes in I zu sein; mit dem Oxim des Acetyl- Δ^1 -cyclopentens wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen keine basische Substanz erhalten.

Mit der eingangs erwähnten Isomerisierung von Δ^2 -Cycloalkenyl-aceton-oximen zu Pyrrolin-Derivaten hat die Umlagerung des 1-Methyl-2-acetyl- Δ^1 -cyclopenten-oxims die Entstehung eines ungesättigten, stickstoffhaltigen Fünfringes gemeinsam, doch beteiligt sich in letzterem Fall eine Hydroxylgruppe am Ringschluß unter Oxazolinbildung. Charakteristisch für die zum Perkin-Amin führende Reaktionsfolge ist vor allem die intermediäre Beckmannsche Umlagerung.

Nachtrag b. d. Korr. (14. 10. 60): Wir konnten jetzt die Strukturformeln VI des Perkin-Amins und XIV seines 2-Phenyl-Analogons mittels einer vom *1.2-Oxido-1-methyl-cyclopentan* ausgehenden Synthese stützen:



Da die Anlagerung von Ammoniak an cyclische Epoxyde *trans*-Verbindungen liefert¹³⁾, wird auch hier ein Gleiches angenommen. Die Verbindung IX ist identisch mit dem vorher beschriebenen Nebenprodukt der Darstellung von VI nach der Perkinschen Methode. XIII a (Schmp. 134°) ist offenbar das *trans*-Isomere der durch benzoxylierende Aufspaltung von VI und nachfolgende basische Hydrolyse von XII erhältlichen *cis*-Verbindung XIII (Schmp. 103 – 104°).

VI und XIV sind als Cyclopentano-oxazoline zweifellos *cis*-Verbindungen¹³⁾ und verdanken ihre Entstehung aus den Vorstufen IX bzw. XIII a einer räumlichen Umlagerung der Substituenten. Die relative Stellung der in VI und XIV an der Ringverzweigung sitzenden Methylgruppe ist nicht streng bewiesen. Würde bei der Anlagerung von Ammoniak an das Oxyd die Amino- in Nachbarschaft zur Methylgruppe eintreten, dann kämen auch in den Endprodukten VI und XIV Sauerstoff und Stickstoff an vertauschten Stellen zu stehen. Dies ist aber unwahrscheinlich, da Propylenoxyd und Isobutyleneoxyd bekanntermaßen Ammoniak in gleicher Weise, wie oben formuliert, addieren.

²⁰⁾ Siehe dazu R. HUISGEN, S. WITTE, H. WALZ und W. JIRA, Liebigs Ann. Chem. 604, 191 [1957]; R. HUISGEN, S. WITTE und I. UGI, Chem. Ber. 90, 1844 [1958]. Dort auch Hinweise auf die ältere Literatur über Zwischenstufen mit ungesättigtem, dreigliedrigem N-haltigem Ring bei der verwandten Neberschen Umlagerung. Siehe ferner D. E. PEARSON und F. BALL, J. org. Chemistry 14, 118 [1949]; P. J. McNULTY und D. E. PEARSON, J. Amer. chem. Soc. 81, 612 [1959].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²¹⁾

Das *Perkin-Amin* (VI) wurde in Anlehnung an die Originalvorschrift dargestellt²⁴⁾. Aus 1300 g Acetessigester und 40 g Äthylenbromid erhielten wir 520 g rohen Diacetyl-adipinsäure-diäthylester und daraus beim Kochen mit 2*n* H₂SO₄ 110 g rohes 1-Methyl-2-acetyl-Δ¹-cyclopenten²²⁾. 32 g des durch Vakuum-Destillation gereinigten Präparates ergaben 24 g Oxim. Dessen Isomerisierung lieferte 10 g rohes, über Ätzkali destilliertes *Perkin-Amin*, das wir zur Analyse noch dreimal über Natrium destillierten. Sdp. 163–165°. *n*_D²⁰ 1.4537; *d*₂₀ 0.967; *MR*_D: Gef. 38.89; ber. 38.80 = *MR*_D gef. für 2-Methyl-oxazolin (22.55; siehe weiter unten) + *MR*_D für C₄H₆ (16.25).

C₈H₁₃NO (139.1) Ber. C 69.0 H 9.4 (C)-CH₃ 10.8 bzw. 21.6 [2 (C)-CH₃]²³⁾
Gef. C 68.7 H 9.6 (C)-CH₃ 16.17

Die Zerewitinoff-Bestimmung der in Anisol gelösten Substanz verlief auch bei Erhöhung der Temperatur auf 80° negativ.

Pikrat von VI: Das Pikrat wurde in üblicher Weise dargestellt und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 187–189°.

C₈H₁₃NO·C₆H₃N₃O₇ (368.3) Ber. C 45.66 H 4.38 Gef. C 45.75 H 4.55

Methojodid von VI: 0.5 g Oxazolin VI und 0.5 g Methyljodid wurden im Reagenzglas zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der krist. Niederschlag noch zweimal aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 171–174°.

C₉H₁₆JNO (281.1) Ber. C 38.46 H 5.74 Gef. C 38.65 H 5.75

5-Methyl-2-[p-dimethylamino-styryl]-4,5-cyclopentano-Δ²-oxazolin-methojodid: 1.39 g VI-Methojodid und 0.735 g *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in 20 ccm absol. Äthanol wurden mit 6 Tropfen Piperidin 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nachher wurde zur Trockene eingedampft, in wenig absol. Äthanol aufgenommen und das Ganze in der Reibschale unter gutem Rühren mit Äther versetzt; man erhielt ein amorphes orangefarbenes Pulver, das, zweimal aus Äthanol/Äther umkristallisiert, bei 177–178° schmolz.

C₁₈H₂₅JN₂O (412.3) Ber. C 52.5 H 6.11 N 6.79 Gef. C 52.3 H 6.1 N 6.78

Hydrochlorid von VI: 500 mg VI, in 10 ccm Äther gelöst, wurden unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff behandelt, das entstandene Hydrochlorid in Äthanol aufgenommen und mit Äther versetzt. Nach mehreren Kristallisationen schmolz die Substanz bei 147–148°.

C₈H₁₃NO·HCl (175.5) Ber. C 54.8 H 8.1 Gef. C 54.6 H 8.2

Hydrobromid von VI: Zur Darstellung wurde das Perkin-Amin (VI) in absol. Äther gelöst und mit Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Schmp. 147–148° (aus absol. Äthanol/Äther).

C₈H₁₃NO·HBr (220.1) Ber. Br[⊖] 36.3 Gef. Br[⊖] 36.4

Säurebeständigkeit des Oxazolins VI: 5 g VI wurden in 100 ccm 1*n* HCl 2–3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und die Reaktionslösung i. Vak. zur Trockene eingeengt. Das erhaltene Produkt wog nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther 4.3 g und schmolz bei 145–147°. Es erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen Hydrochlorid.

Desaminierung des Oxazolins VI: 5 g VI in 10 ccm Eisessig und 50 ccm Wasser wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 8.75 g Natriumnitrit in 12.5 ccm Wasser

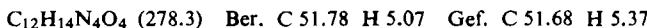
²¹⁾ Die Schmelzpunkte wurden im elektrisch geheizten Metallblock ermittelt und sind unkorrigiert.

²²⁾ W. N. HAWORTH, J. chem. Soc. [London] 103, 1249 [1913].

²³⁾ Bestimmung von Herrn H. FROHOFER, Chem. Univ.-Institut, Zürich.

versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und nach dem Neutralisieren in üblicher Weise aufgearbeitet. Der ölige Rückstand wurde fraktioniert destilliert, wobei nur eine konstant siedende Fraktion erhalten wurde. Sdp.₁₂ 37–38°.

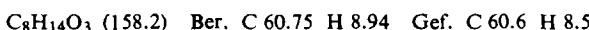
Zu deren Identifizierung wurde eine Probe mit phosphorsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt und das Derivat aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 154–155° (korrig.); keine Depression mit dem DNP-Derivat des nach VAN RYSELBERGE⁹⁾ hergestellten 2-Methylcyclopentanons (XI).



In den höher siedenden Fraktionen waren saure Anteile vorhanden, bei welchen es sich um bei der Pyrolyse des Acetates abgespaltene Essigsäure handelt (charakterisiert als Natriumacetat).

Die höchstsiedende Fraktion (Sdp.₁₂ 116–119°) zeigte in ihrem Spektrum, neben schwächeren, folgende ausgeprägte Banden: 3500/cm (OH), 3000/cm (CH₃), 1745/cm (Estercarbonyl, sehr stark), 1370/cm (CH₃) und 1265/cm (Ester –C—O—).

Die Analyse dieser Fraktion lieferte CH-Werte, die annähernd der Formel X entsprachen.



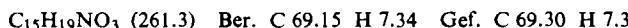
Hydrolyse des Perkin-Amins mit HBr: 2 g VI wurden mit 50 ccm 66-proz. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten in 200 ccm Wasser eingegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die organische Phase befreite man durch Schütteln mit Natriumhydrogencarbonat von den sauren Anteilen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 0.56 g eines Ketons, das ein Dinitrophenylhydrazone vom Schmp. 151–152° gab, welches mit dem vorstehend beschriebenen DNP-Derivat von XI in jeder Beziehung identisch war.

Nach dem Ansäuern der Natriumhydrogencarbonatlösung und Aufnahme in Äther blieben 0.20 g saurer Anteil zurück, der sich als Essigsäure erwies.

Die ursprüngliche wäßrige Schicht wurde alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert, wobei 57 mg unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden konnten.

Wurde statt der oben angeführten Aufarbeitung der größte Teil des HBr abgedampft und der Rückstand mit Äthanol versetzt, dann fiel nach kurzer Zeit Ammoniumbromid aus.

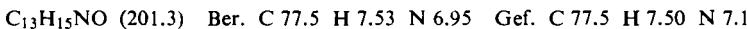
Benzoylierung von VI: 2 g Perkin-Amin + 1.3 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ccm Wasser und 2 ccm Dioxan wurden unter gutem Rühren tropfenweise mit 2.2 g Benzoylchlorid versetzt und das Rühren noch 3 Stdn. fortgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte in üblicher Weise durch Aufnahme in Chloroform und Ausschütteln mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser. Rohausbeute nach dem Eindampfen des Lösungsmittels: 2.7 g einer krist. Masse, die noch einige Male aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurde. Das reine Benzoat XII schmolz bei 95–97°.



Basische Hydrolyse des Benzoates XII zu XIII: 1.18 g XII erhielt man in Stickstoff-Atmosphäre 5 Stdn. mit 10 g KOH in 250 ccm 80-proz. Äthanol unter Rückfluß. Dann wurde ein Großteil des Äthanols i. Vak. verdampft, das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, mit Äther aufgenommen und der Äther abgedampft. Ausb. 0.83 g vom Schmp. 103–104° (aus Äthanol/Wasser).

5-Methyl-2-phenyl-4,5-cyclopentano- Δ^2 -oxazolin (XIV): 828 mg XIII wurden in 150 ccm 10-proz. Schwefelsäure 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt. Durch Ansäuern und Ätherextraktion wurden 14 mg Benzoësäure gewonnen.

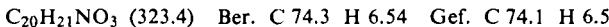
Die saure wäßrige Phase wurde mit 1 n NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Man erhielt 436 mg eines basischen Körpers, der nach dem Chromatographieren an Aluminiumoxyd III²⁴⁾, mit Petroläther (Sdp. 40–60°) eluiert und aus Pentan umkristallisiert, bei 57–58° schmolz. Zur Analyse wurde die Substanz *XIV* sublimiert.



Das *Pikrat*, in üblicher Weise dargestellt, schmolz bei 175–176° (aus Äthanol).



Dibenzoylderivat XV: a) 70 mg *Oxazolin XIV* und 40 mg Natriumhydrogencarbonat in 2 ccm Wasser und 0.5 ccm Dioxan wurden mit 50 mg *Benzoylchlorid* 3 Stdn. kräftig gerührt. Bei Aufarbeitung in gewohnter Weise erhielt man 98 mg rohe Dibenzoylverbindung *XV*. Diese wurde an Aluminiumoxyd III chromatographiert und mit den Benzin-Fraktionen eluiert. Aus Äthanol/Wasser kristallisiert, ergab sich eine bei 100–101° schmelzende Substanz (*XV*).

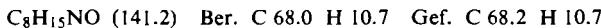


b) 65 mg *XIII* ließ man mit 23.5 mg Pyridin und 42 mg *Benzoylchlorid* über Nacht stehen. Nach dem Eindampfen i. Vak. zur Trockene wurde mit Wasser und verd. Schwefelsäure versetzt und das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Es schmolz nach der chromatographischen Reinigung bei 100–101° und erwies sich nach Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum als identisch mit der vorstehend beschriebenen *Dibenzoylverbindung XV*. Bei der alkalischen Hydrolyse durch Kochen von *XV* mit 4-proz. Kalilauge in 80-proz. Äthanol wurde *XIII* zurückgebildet.

Amid II: Dieses fiel in wechselnder Menge als Nebenprodukt bei der Darstellung des Perkin-Amins durch Isomerisierung des Oxims I an. Bei der Hochvakuum-Destillation des rohen Reaktionsproduktes erstarrten die hochsiedenden Fraktionen zu langen Nadeln vom Schmp. 79°.



Reduktion des Amids II zum 2-Acetamino-1-methyl-cyclopentan: 0.1 g *Amid II* nahmen in 10 ccm 96-proz. Äthanol unter Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel bei Raumtemperatur 18.2 ccm Wasserstoff auf. Das Filtrat vom Katalysator wurde eingedampft und der Rückstand einige Male aus Benzin umkristallisiert. Schmp. 56–57°.



Diese Verbindung erwies sich nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum als identisch mit dem durch Acetylieren von 2-Amino-1-methyl-cyclopentan erhaltenen Vergleichspräparat (siehe unten).

Reduktion des 1-Methyl-cyclopentanon-(2)-oxims zum 2-Amino-1-methyl-cyclopentan

a) Bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel nahm das Oxim nur 1 Mol. Wasserstoff auf; das Reaktionsprodukt wurde nicht weiter identifiziert.

b) Man setzte zur äthanol. Lösung des Oxims das Zehnfache der berechneten Menge Natrium in kleinen Portionen innerhalb von 30 Min. zu. Nachdem sich alles gelöst hatte, wurde noch 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, der Alkohol i. Vak. entfernt und nach Wasserzugabe mit Äther und mit Chloroform extrahiert.

Zur Charakterisierung des erhaltenen 2-Amino-1-methyl-cyclopentans stellten wir sein Hydrochlorid dar; es schmolz nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther bei 199–201°.

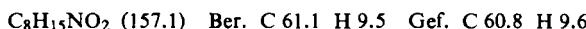


2-Acetamino-1-methyl-cyclopentan: Das rohe Amin versetzte man in Benzollösung mit molaren Mengen *Acetylchlorid* und wasserfreiem Natriumcarbonat und ließ über Nacht ste-

²⁴⁾ Aluminiumoxyd I wurde mit 6% Wasser auf Aktivität III gebracht.

hen. Die Benzollösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und nach dem Trocknen eingedampft. Aus der Benzinlösung des Rückstandes schied sich bei tiefer Temperatur allmählich eine Verbindung aus, die für sich und gemischt mit der durch katalyt. Reduktion von II erhaltenen bei 55° schmolz.

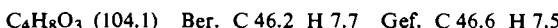
Amid IX: Läßt man rohes Perkin-Amin einige Zeit lang stehen, dann scheiden sich daraus Kristalle aus, die aus Essigester umkristallisierbar sind. Nach 2stdg. Trocknen i. Hochvak. schmilzt die Verbindung bei $142-143^\circ$.



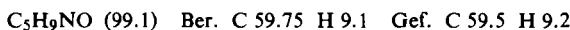
Wurde das Amid IX im Metallbad in einem mit Steigrohr versehenen Gefäß auf 220° erhitzt, so sublimierte ein Teil davon, während der Rest unter Wasserabspaltung VI ergab, das in Form seines Pikrates identifiziert wurde.

2-Methyl- Δ^2 -oxazolin: 224 g Äthanolamin und 240 g Eisessig wurden in einer Destillationsapparatur vorsichtig vermischt, dann langsam auf 150° erhitzt und bei dieser Temperatur belassen, bis kein Wasser mehr abdestillierte. Dann wurde unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes im Metallbad auf 300° erhitzt. Das Oxazolin destillierte azeotrop mit Wasser über und konnte von diesem durch Zugabe von festem KOH und nachfolgendem Ausschütteln mit Äther isoliert werden. Mehrmaliges Destillieren über Natrium lieferte reines Methyl-oxazolin. Sdp. $110-111^\circ$; $n_D^{20} 1.4375$; $d_{20} 0.9895$. MR_D : Ber. 22.79 ($O = 1.643$; $N = 3.776$), Gef. 22.55.

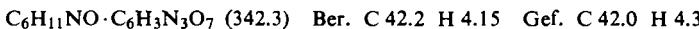
Desaminierung des 2-Methyl-oxazolins: 2 g 2-Methyl-oxazolin in 4 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit einer eisgekühlten Lösung von 3.5 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser versetzt und bei Raumtemperatur 2 Stdn. gerührt. Nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat schüttelte man mit Äther und Chloroform aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ $80-81.5^\circ$; $n_D^{20} 1.4183$, n_D^{20} von käufl. chem. Äthylenglykol-monoacetat: 1.4199. Das IR-Spektrum war mit demjenigen von käufl. chem. Äthylenglykol-monoacetat identisch; starke Bande bei 5.8μ .



2-Äthyl- Δ^2 -oxazolin wurde ähnlich wie oben aus Äthanolamin und Propionsäure dargestellt. Sdp. $126-128^\circ$.



2-Isopropyl- Δ^2 -oxazolin wurde aus sek.-Buttersäure und Äthanolamin erhalten; Sdp. 136 bis 139° . *Pikrat:* Schmp. $133-135^\circ$.



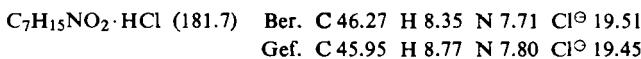
2-tert.-Butyl- Δ^2 -oxazolin: Aus Pivalinsäure und Äthanolamin. Sdp. $142-143^\circ$.



Die Abweichungen dieser Analyse vom theoretischen Wert sind wahrscheinlich durch die Hygroskopizität der 2-Alkyl-oxazoline bedingt.

Die einfachen 2-Alkyl-oxazoline einschließlich 2,5-Dimethyl-oxazolin geben, im Gegensatz zum Perkin-Amin, keine stabilen Hydrochloride, sondern erleiden mit Salzsäure Hydrolyse.

Hydrolyse des 2-tert.-Butyl- Δ^2 -oxazolins: In die Lösung von 1 g Oxazolin in 50 ccm Äther wurde unter Kühlung HCl eingeleitet. Es fiel eine Substanz aus, die nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther bei $187-189^\circ$ schmolz.



1,2-Oxido-1-methyl-cyclopentan: 13 g *1-Methyl-cyclopenten* wurden in wenig Äther gelöst und mit 500 ccm einer äther. Lösung von *Phthalmonopersäure*²⁵⁾ versetzt. Die jodometrische Verfolgung des Reaktionsverlaufes ergab nach 2 Tagen einen 95-proz. Verbrauch des Oxydationsmittels. Ausgeschiedene Phthalsäure entfernte man durch Filtration, wusch die Lösung zweimal mit wäßrigem Na₂CO₃ und trocknete über Na₂SO₄. Nach Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieben 11.5 g (74 % d. Th.) rohes Epoxyd.

trans-2-Acetamino-1-hydroxy-1-methyl-cyclopentan (IX): 8.5 g rohes *Epoxyd* wurden mit 150 ccm mit NH₃ gesättigtem Äthanol im Autoklaven 5 Stdn. auf 130° erhitzt. Das nach dem Eindampfen zurückgebliebene braun gefärbte Öl destillierte bei 100°/0.001 Torr. Ausb. 4 g.

0.6 g dieses *Aminoalkohols*, in 20 ccm absol. Benzol gelöst, versetzte man bei 8° mit der äquivalenten Menge Pyridin und *Acetylchlorid*. Nach 14 Stdn. wurde mit einer konz. Natriumchloridlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Den Rückstand kristallisierte man mehrmals aus Essigester unter Zusatz von Norit um. Schmp. 140–142°, identisch mit der vorher als *Amid IX* bezeichneten Verbindung.

Das *Perkin-Amin* (VI) ist aus IX durch Erhitzen in der vorher beschriebenen Weise erhältlich.

Man kann aber auch den vorstehend beschriebenen Aminoalkohol (0.7 g) mit 1.1 Mol Eisessig im Destillierkölchen zunächst 1/2 Stde. auf 160° erhitzen und die Badtemperatur nachher langsam auf 300–330° steigern. Dabei destillieren 0.4 g einer unangenehm aminartig riechenden Flüssigkeit über, deren Pikrat nach Schmp. (187–188°) und Misch-Schmp. mit demjenigen des *Perkin-Amins* (VI) identisch ist.

trans-2-Benzoylamino-1-hydroxy-1-methyl-cyclopentan (XIIIa): 0.7 g des *Aminoalkohols*, mit 0.6 g Natriumhydrogencarbonat in 1 ccm Dioxan und 8 ccm Wasser gelöst, wurden mit 1 g *Benzoylchlorid* 2 Stdn. kräftig gerührt. Das nach 12stdg. Stehenlassen ausgefallene Produkt wurde zweimal aus Essigester/Petroläther unter Norit-Zusatz umkristallisiert. Schmp. 132–134°.

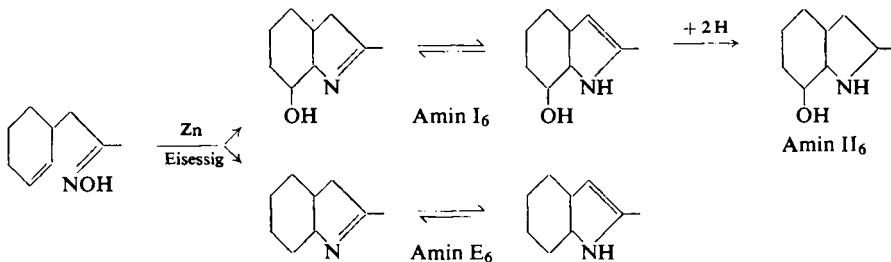


5-Methyl-2-phenyl-4,5-cyclopentano-A²-oxazolin (XIV): 0.2 g XIIIa wurden mit ca. 0.7 g SOCl₂ übergossen und 3 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Zusatz von etwas Äther verdampfte man i. Vak. zur Trockne. Die wäßrig-alkoholische Lösung wurde mit Norit entfärbt, das Lösungsmittel i. Vak. verdampft, der Rückstand einige Zeit mit 5 ccm 2n Na₂CO₃ stehen gelassen und die Suspension mit Chloroform extrahiert. Den Eindampf-Rückstand säuerte man mit Schwefelsäure an und ließ über Nacht stehen. Es wurde mit Chloroform extrahiert, die schwefelsaure Lösung mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht, nochmals mit Chloroform extrahiert und der eingedampfte Extrakt aus Pentan umkristallisiert. Schmp. 56–57°; Misch-Schmp. mit dem aus der *cis-Benzoylverbindung* XIII dargestellten XIV: 55–56°.

²⁵⁾ Org. Syntheses 20, 70 [1940].

Anhang (betr. Fußnote 3)

Die Isomerisierung des Δ^2 -Cyclohexenyl-aceton-oxims erfolgte in enger Anlehnung an die früher für das Δ^2 -Cyclopentenyl-aceton-oxim gegebene Vorschrift¹⁾. Auch den Verlauf der Reaktion formulieren wir analog:



Das Ausgangsmaterial stellten wir aus Cyclohexen durch Bromierung mit Bromsuccinimid und Umsetzung des gebildeten Δ^2 -Cyclohexenylbromids mit dem Na-Salz des Acetessigesters, Verseifen und Decarboxylieren her. Das pfefferminzartig riechende Δ^2 -Cyclohexenyl-aceton (Sdp.₁₂ 84–86°; n_D^{20} 1.4692) lieferte das Oxim vom Sdp.₃ 102–104°; n_D^{20} 1.5045.

Dessen Isomerisierung ergab als Hauptprodukt mit ca. 30% Ausbeute das Amin I₆ = 9-Hydroxy-3-methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.4]-nonen-(2 bzw. 3), das nach Sublimation, bzw. Umkristallisation aus Petroläther oder Benzin bei 50–52° schmilzt. Im IR-Spektrum sind eine CN-Doppelbindungsbande bei 1639/cm, eine breite Hydroxylbande bei 3448/cm sowie die weiteren, dem (Fünfring-)Amin I entsprechenden Absorptionsmaxima vorhanden.

C₉H₁₅NO (153.2) Ber. C 70.6 H 9.9 Gef. C 70.8 H 10.2

Das *Pikrat* schmilzt bei 157°.

C₉H₁₅NO · C₆H₃N₃O₇ (382.3) Ber. C 47.13 H 4.7 Gef. C 47.25 H 5.0

Die aus Amin I₆ durch Hydrieren (katalyt. mit PtO₂ oder mit LiAlH₄) als dickes Öl vom Sdp._{0.4} 74° erhaltene Dihydroverbindung (*Amin II₆*) zeigt im IR-Spektrum an Stelle der Doppelbindungsbande eine sehr schwache —NH—-Banden bei 6.13μ; die OH- bzw. NH-Bande bei 3μ kommt schärfer und intensiver zur Geltung als im Amin I₆.

C₉H₁₇NO (155.2) Ber. C 69.5 H 10.95 Gef. C 69.7 H 11.12

Pikrat, Schmp. 180–182°.

C₉H₁₇NO · C₆H₃N₃O₇ (380.3) Ber. C 47.0 H 5.2 Gef. C 47.0 H 5.2

Als Nebenprodukt entsteht das sauerstoff-freie *Amin E₆*, Sdp. 193–194°; n_D^{20} 1.4800.

C₉H₁₅N (137.2) Ber. C 78.9 H 10.95 Gef. C 78.9 H 11.09

Es liefert ein bei 161–162° schmelzendes *Pikrat*.

C₉H₁₅N · C₆H₃N₃O₇ (366.3) Ber. C 49.18 H 4.95 Gef. C 49.4 H 5.1

Den Herren PIUS MEIER, JÜRG RENFER und FRITZ KARRER danken wir für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.