

SUMMARY.

The preparation and properties of further fatty acid anilides showing anaesthetic action are described and the relationship between chemical constitution and physiological effect is discussed. Two very active compounds having relatively low toxicities have been discovered, namely:—

β -piperidino-n-butyric-acid-2,4-dichloranilide (XIV) and β -(2-methylpiperidino)-n-butyric-acid-anilide (V). A number of similar anilides show high activities, but other undesirable properties such as tissue irritation render them less useful.

Pharmazeutische Abteilung der
Ed. Geistlich Söhne AG., Wolhusen.

126. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.66. Mitteilung¹⁾.

**Über den nichtklassischen Verlauf der Substitutions- und Eliminationsreaktionen bei mittleren Ringverbindungen.
Die Reaktion von Cyclodecylamin mit salpetriger Säure**

von V. Prelog, H. J. Urech, A. A. Bothner-By und J. Würsch.

(7. V. 55.)

Die Cycloolefine mit einer mittleren Ringgliederzahl reagieren mit Perameisensäure auf eine ungewohnte, nichtklassische Weise. Statt der zu erwartenden 1,2-Diole bilden sich dabei Diole mit einer grösseren Entfernung der Hydroxyle. So entsteht aus cis-Cycloocten ein Cyclooctandiol-(1,4)²⁾, aus dem cis- und aus dem trans-Cyclononen ein Gemisch der beiden stereoisomeren Cyclononandiole-(1,5)³⁾ und schliesslich aus dem cis-Cyclodecen das eine und aus dem trans-Cyclodecen das andere stereoisomere Cyclodecandiol-(1,6)⁴⁾. Aus dem cis- und aus dem trans-Cycloundecen wurde je ein Cycloundecandiol erhalten, mit zurzeit noch unbekanntem Abstand der Hydroxyle. Diese Cycloundecandiole sind jedoch verschieden von den beiden stereoisomeren Cycloundecandiolen-(1,2)⁵⁾. Die niedrigeren und die höheren Cycloolefine wie z. B. das Cyclohepten⁴⁾ und die Cyclo-dodecene⁶⁾ reagieren dagegen normal, unter Bildung von 1,2-Diolen.

¹⁾ 65. Mitt. Helv. **38**, 434 (1955).²⁾ A. C. Cope, S. W. Fenton & C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5885 (1952).³⁾ V. Prelog, K. Schenker & W. Küng, Helv. **36**, 471 (1953).⁴⁾ V. Prelog & K. Schenker, Helv. **35**, 2044 (1952).⁵⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von Dr. Valerie Boarland.⁶⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von Dr. Margrit Speck.

Durch Versuche, bei welchen die gleichen Cycloolefine mit 8–11 Ringgliedern zuerst mit Benzopersäure in die 1,2-Epoxyde übergeführt und diese dann mit starken Säuren behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die nichtklassische Reaktion bei der Öffnung des Epoxyd-Ringes stattfindet. Das Kation, welches durch Anlagerung des Protons an das Epoxyd sich bildet, reagiert, wenn es sich um mittlere Ringverbindungen handelt, nicht normal intermolekular mit einem Elektronendonator, sondern intramolekular mit der „Rückseite“ des Ringes unter einer Hydrid-Verschiebung („hydrid-shift“), und der Elektronendonator greift dann die Molekel transanular an.

Es stellte sich nun die Frage, ob die erwähnten transanularen Reaktionen eine Ausnahme darstellen, oder ob auch andere ähnliche Reaktionen bei mittleren Ringverbindungen vollständig oder teilweise transanular d. h. unter Hydrid-Verschiebung verlaufen. Besonders interessant war es festzustellen, ob dies auch bei einfachen monosubstituierten Derivaten der Fall ist.

Zur Prüfung dieser Frage haben wir unter anderem die Reaktion des Cyclodecylamins mit salpetriger Säure untersucht. Die Cyclodecan-Reihe wurde gewählt, da die Oxydation der Cyclodecene mit Perameisensäure verhältnismässig glatt und stereospezifisch verläuft. Zur Feststellung des Reaktionsverlaufes verwendeten wir die Markierung mit radioaktivem Kohlenstoff ^{14}C . Es wurde zuerst ein geeignet markiertes Cyclodecylamin mit bekannter Verteilung der Radioaktivität hergestellt, das man mit salpetriger Säure umsetzte. Die Reaktionsprodukte, das Cyclodecanol (Substitution) und das Cycloden (Elimination) wurden zur Bestimmung der Radioaktivitätsverteilung systematisch abgebaut. Aus dem Vergleich der Radioaktivitätsverteilung im Ausgangsmaterial und in den erwähnten Reaktionsprodukten liessen sich dann Schlussfolgerungen über den Reaktionsverlauf ziehen¹⁾.

Herstellung von Cyclodecylamin-[1, 2- $^{14}\text{C}_2$].

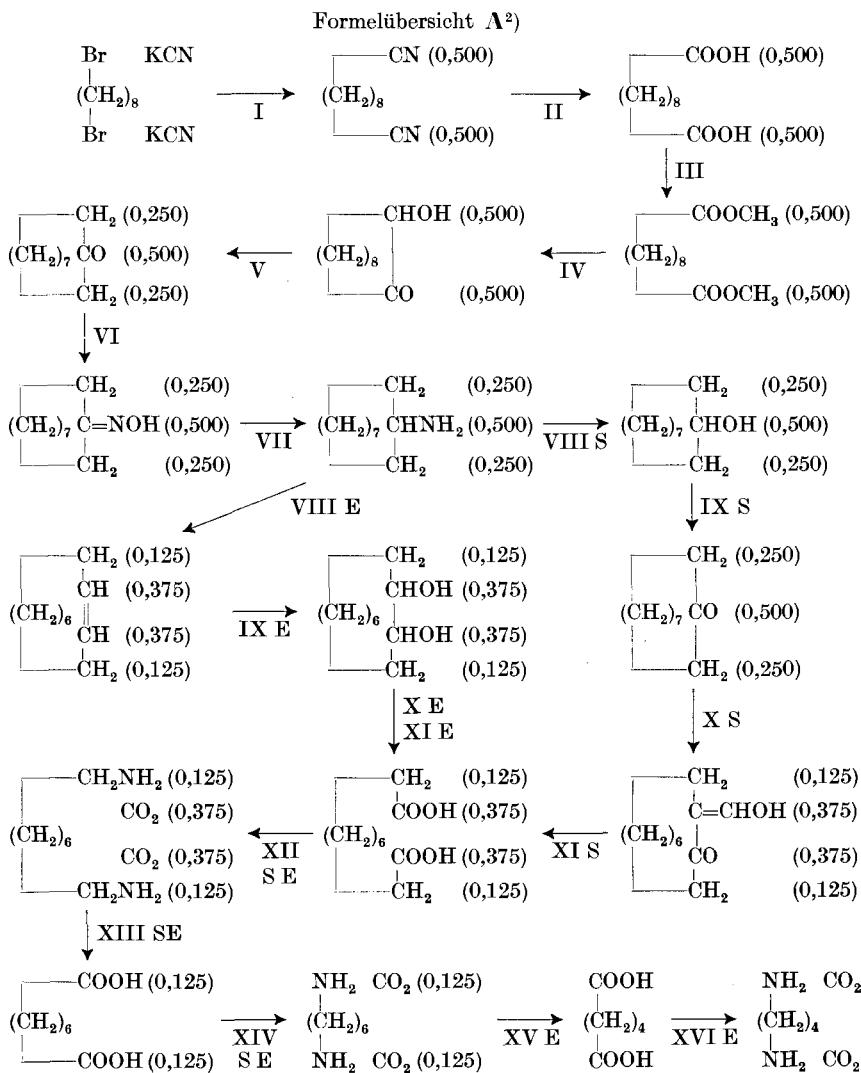
Das benötigte markierte Cyclodecylamin wurde aus 1,8-Dibromoctan und Kaliumcyanid-[^{14}C] in einer 7-stufigen Reaktionsfolge hergestellt, die in der Formelübersicht A angegeben ist.

Das Kaliumcyanid-[^{14}C] ist zwar im Handel erhältlich. Da sich jedoch das käufliche Produkt, offenbar wegen seines hohen Alkal Gehaltes, nicht ohne weiteres für Umsetzungen mit Alkalihalogeniden eignet²⁾, haben wir es vorgezogen, eine geeignete alkoholische Lösung

¹⁾ In ähnlicher Weise sind J. D. Roberts und Mitarb. in ihren eindrucksvollen Studien des nichtklassischen Reaktionsverlaufes bei der Desaminierung von Äthylamin, Propylamin und Norbornylamin vorgegangen. Vgl. J. Amer. chem. Soc. **74**, 5143 (1952); **75**, 5759 (1953); **76**, 4501 (1954).

²⁾ L. Pichat, C. Baret, M. Audinot, M. Herbert & J. Lambin, Proceedings of the Second Radioisotope Conference, Oxford, 1954, p. 247.

aus Silbercyanid-[¹⁴C] nach dem im experimentellen Teil ausführlich beschriebenen Verfahren selbst herzustellen. Das letztere wurde nach der Vorschrift von *F. L. J. Sixma* und Mitarb.¹⁾ aus dem käuflichen Bariumcarbonat-[¹⁴C] bereitet.



Die einzelnen Stufen (I–VII) der Herstellung von Cyclodecylamin-[1,2-¹⁴C₂] wurden nach bekannten Verfahren ausgeführt.

¹⁾ *F. L. J. Sixma, H. Hendriks, K. Helle, U. Hollstein & R. Van Ling, Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **73**, 161 (1954).

²⁾ Die Zahlen in Klammern geben die statistische Verteilung der Radioaktivität bei klassischem Reaktionsverlauf, bezogen auf die Gesamtaktivität 1,000, an.

Die Modifikationen, die man im Hinblick auf die Kostbarkeit des Ausgangsmaterials vorgenommen hat, sind im experimentellen Teil angegeben.

Die Reaktion von Cyclodecylamin-[1, 2-¹⁴C₂] mit salpetriger Säure.

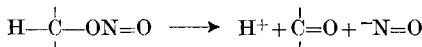
Wie Vorversuche mit inaktivem Ausgangsmaterial zeigten, verläuft die Reaktion von Cyclodecylamin mit salpetriger Säure in essigsaurer Lösung hauptsächlich unter Elimination und Bildung von *cis*-Cyclodecen. Die Produkte der Substitutionsreaktion, Cyclodecanol und seine Ester, bilden sich dagegen nur in untergeordnetem Masse. Daneben konnte immer eine kleine Menge Cyclodecanon¹⁾ isoliert werden.

Zur Trennung dieser Reaktionsprodukte wurde das im Hauptversuch mit radioaktivem Cyclodecylamin erhaltene Reaktionsgemisch zuerst mit 30-proz. wässriger Kalilauge unvollständig verseift²⁾. Die neutralen Reaktionsprodukte chromatographierte man an Aluminiumoxyd, wodurch *cis*-Cyclodecen, Cyclodecanol-ester und Cyclodecanon vom Cyclodecanol abgetrennt werden konnten. Das Cyclodecanon liess sich als Semicarbazone isolieren und das Cyclodecanol über das p-Nitrobenzoat reinigen. Das Gemisch von *cis*-Cyclodecen und Cyclodecanolestern wurde mit Osmium(VIII)-oxyd behandelt und das aus Cyclodecen entstehende kristalline *cis*-Cyclodecandiol-(1,2) abgetrennt. Die ölichen Mutterlaugen verseifte man vollständig mit 20-proz. methanolischer Kalilauge, wobei der Hauptanteil von Cyclodecanol erhalten wurde. Die Reinigung desselben erfolgte wiederum über das p-Nitrobenzoat.

Abbau der Desaminierungsprodukte.

Zur Feststellung der Aktivitätsverteilung im Cyclodecen und im Cyclodecanol mussten die beiden Desaminierungsprodukte durch eine geeignete Reaktionsfolge unter Ringöffnung in eine aliphatische C₁₀-Verbindung übergeführt werden. Da der Abbau über einen trans-

¹⁾ Die Bildung einer Carbonyl-Verbindung bei der Desaminierung eines primären Amins wurde auch von J. D. Roberts und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **76**, 4501 (1954), beobachtet. Sie erhielten bei der Reaktion von Norbornylamin mit salpetriger Säure einige Prozente Nor-kampher. Man kann sich die Bildung eines Ketons aus einem Salpetrigsäure-ester in alkalischem Medium nach folgendem Schema erklären:



Die nichtklassischen Spannungen im Cyclodecan und im Nor-bornan, welche beim Übergang von einem tetrahedralen in einen trigonalen Kohlenstoff verkleinert werden, würden eine solche Elimination begünstigen.

²⁾ Wässrige Kalilauge greift unter den angewandten Reaktionsbedingungen die an wesenden Cyclodecanol-ester offenbar nur wenig an. Da aber die Verwendung einer methanolischen Kalilauge die Isolierung des Cyclodecens erschweren würde, wurde vorläufig auf eine vollständige Verseifung verzichtet.

anularen Verlauf der Desaminierung Auskunft geben soll, durften keine Reaktionen verwendet werden, welche möglicherweise selbst transanular verlaufen, z. B. alle Reaktionen mit stark sauren Reagenzien, die zur Bildung von Cyclodecyl-Kation Anlass geben könnten.

Ringöffnung. Die Oxydation des Cyclodecens mit Osmium-(VIII)-oxyd gab, wie schon erwähnt, das cis-Cyclodecandiol-(1,2). Aus der einheitlichen Entstehung des cis-Isomeren kann für das Cyclo-decen die cis-Konfiguration abgeleitet werden. Die Spaltung des Diols mit Blei(IV)-acetat und mit Perjodsäure lieferte uneinheitliche Reaktionsprodukte. Es musste deshalb nach einer Methode gesucht werden, bei welcher die Isolierung des offenbar sehr unbeständigen 1,10-Decandials umgangen wird. Am naheliegendsten war, die Reaktion unter Bedingungen auszuführen, bei welchen der entstehende Dialdehyd unmittelbar weiteroxydiert wird. Die besten Resultate wurden erhalten, wenn man die Reaktion in Benzol, dem eine Spur Dibenzoylperoxyd zugesetzt war, unter Durchleiten eines kräftigen Sauerstoffstroms ausführte, wobei die Sebacinsäure E (Elimination) in 75–84% Ausbeute entsteht.

Cyclodecanol liess sich mit Chromsäure-Pyridin-Komplex¹⁾ in einheitlicher Reaktion in Cyclodecanon überführen.

Es wurden zuerst mehrere Versuche unternommen, Cyclodecanon mit Selendioxyd zu oxydieren und das Diketon mit Hydrogenperoxyd zu Sebacinsäure aufzuspalten. Die Ausbeuten an sauren Reaktionsprodukten waren aber durchwegs niedrig. Hingegen liess sich Cyclodecanon durch Kondensation mit Äthylformiat in Gegenwart von Natrium-äthylat leicht in 2-Oxymethylen-cyclodecanon-(1)²⁾ überführen und dieses durch Behandlung mit Hydrogenperoxyd in alkalischer Lösung in guter Ausbeute zu Sebacinsäure S (Substitution) oxydieren.

Abbau der Sebacinsäure. Die Sebacinsäure wurde nach Schmidt³⁾ abgebaut und das erhaltene 1,8-Diamino-octan mit Kaliumpermanganat alkalisch zu Korksäure oxydiert⁴⁾. Das abgespaltene Kohlendioxyd enthält die Aktivität der α -Kohlenstoff-Atome (vgl. Tab. 3). Die Oxydation mit Permanganat führte zu einem ziemlich uneinheitlichen Produkt, aus welchem die Korksäure in höchstens 35% Ausbeute durch fraktionierte Kristallisation erhalten werden konnte. Durch Wiederholung des Schmidt'schen Abbaus an Korksäure konnte die Radioaktivität der Kohlenstoff-Atome β ermittelt werden. Das dabei entstehende 1,6-Diamino-hexan enthält die Radio-

¹⁾ G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75** 422 (1953).

²⁾ V. Prelog, L. Ruzicka & O. Metzler, Helv. **30**, 1883 (1947).

³⁾ H. Wolff, Org. Reactions **3**, 307 (1946).

⁴⁾ E. F. Phares, Arch. Biochem. Biophys. **33**, 173 (1951).

aktivität der Kohlenstoff-Atome γ , δ und ϵ . Der Abbau der Sebacinsäure S musste wegen Mangel an Material bei dieser Stufe abgebrochen werden. Das 1,6-Diamino-hexan E konnte dagegen mit Kaliumpermanganat weiter zur Adipinsäure E oxydiert werden. Die Oxydation verlief ähnlich uneinheitlich wie diejenige des 1,8-Diamino-octans. Trotzdem gelang es, die Adipinsäure E rein zu isolieren und nach Schmidt zum 1,4-Diamino-butan E abzubauen und auf diese Weise die Radioaktivität der Kohlenstoff-Atome γ von derjenigen der Kohlenstoff-Atome δ und ϵ getrennt zu bestimmen.

Vom Standpunkt der Arbeitsmethodik ist noch folgendes zu erwähnen. Führt man den Schmidt'schen Abbau auf übliche Weise, d. h. durch Zufügen von Natriumazid zu der in konz. Schwefelsäure und Chloroform gelösten Dicarbonsäure aus, und misst die Radioaktivität des bei der Reaktion abgespaltenen Kohlendioxyds, so findet man durchwegs zu niedrige Werte¹⁾. Die Ursache scheint in der leichten Oxydierbarkeit des Chloroforms durch Sauerstoff unter den angewandten Reaktionsbedingungen zu liegen. Schon kleine Mengen Sauerstoff in dem als Trägergas dienenden Stickstoff genügen, das Chloroform teilweise zu Phosgen zu oxydieren, welches mit dem zur Absorption des radioaktiven Kohlendioxyds vorgelegten Natriumhydroxyd inaktives Carbonat gibt. Befriedigende Resultate wurden jedoch erhalten, wenn man den Stickstoff bei 180° über Kupfer leitete und so vollständig von Sauerstoff befreite.

Tabelle 1.

Gemessene Radioaktivität der Abbauprodukte von Sebacinsäure S aus Cyclodecanol (Substitution).

Stufe	Verbindung	ipm $\times 10^{-2}$	relative Radioaktivität
		mMol	
XI S	Sebacinsäure	426,6	1,000
XII S	2 Mol Kohlendioxyd	211,5	0,496
XII S	1,8-Di-(benzoylamino)-octan . .	201,5	0,473
XIII S	Korksäure	81,87	1,000
XIV S	2 Mol Kohlendioxyd	40,34	0,493
XIV S	1,6-Di-(benzoylamino)-hexan .	41,63	0,508

In Tab. 1 und 2 sind die gemessenen Radioaktivitäten der Abbauprodukte (diejenigen aus Cyclodecanol wurden mit S, diejenigen aus Cyclodecen mit E bezeichnet) angegeben. Die Werte sind zu Triaden zusammengefasst. Eine solche Triade setzt sich zusammen aus dem Wert für eine Dicarbonsäure, das Dibenzoyl-Derivat des durch Abbau dieser Säure erhaltenen Diamins und das dabei abgespaltene Kohlendioxyd. Beim Übergang von einer Triade zur andern wurden die

¹⁾ Vgl. J. D. Roberts, H. E. Simmons Jr., L. A. Carlsmith & C. Wheaton Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3290 (1953).

Reaktionsprodukte aus methodischen Gründen jeweils mit inaktivem Material verdünnt. Die aus diesen Messergebnissen abgeleitete Verteilung in den Sebacinsäuren S und E ist in Tab. 3 zusammen mit den Werten K, welche man bei klassischem Verlauf der Substitution und der Elimination erwarten würde, angeführt.

Tabelle 2.

Gemessene Radioaktivität der Abbauprodukte der Sebacinsäure E aus cis-Cyclodecen (Elimination).

Stufe	Verbindung	ipm $\times 10^{-2}$	relative Radioaktivität
		mMol	
XI E	Sebacinsäure	1329	1,000
XII E	2 Mol Kohlendioxyd	786,2	0,591
XII E	1,8-Di-(benzoylamino)-octan . .	552,7	0,416
XIII E	Korksäure	187,5	1,000
XIV E	2 Mol Kohlendioxyd	111,5	0,595
XIV E	1,6-Di-(benzoylamino)-hexan . .	76,5	0,408
XV E	Adipinsäure	16,98	1,000
XVI E	2 Mol Kohlendioxyd	3,72	0,219
XVI E	1,4-Di-(benzoylamino)-butan . .	13,13	0,773

Tabelle 3.

Verteilung der Radioaktivität in der Sebacinsäure.

K: berechnet ohne Hydrid-Verschiebungen.

S: gefunden in der Sebacinsäure aus Cyclodecanol (Substitution).

E: gefunden in der Sebacinsäure aus cis-Cyclodecen (Elimination).

C-Atome	K	S	E
COOH COOH α	0,750	0,496	0,591
CH ₂ CH ₂ β	0,250	0,233	0,248
CH ₂ CH ₂ γ	0,000		0,037
CH ₂ CH ₂ δ	0,000	0,240	
CH ₂ —CH ₂ ε	0,000		0,131

Tabelle 4.

Berechnete Verteilung der Radioaktivität in der Sebacinsäure nach einer Hydrid-Verschiebung vom Typus 1,x.

C-Atome	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
α	0,500	0,125	0,000	0,000	0,000
β	0,375	0,375	0,125	0,000	0,000
γ	0,125	0,375	0,375	0,125	0,000
δ	0,000	0,125	0,375	0,375	0,250
ε	0,000	0,000	0,125	0,500	0,750

Diskussion der Ergebnisse.

Ein Vergleich der gefundenen und der für einen klassischen Reaktionsverlauf berechneten Werte K (vgl. Tab. 3) zeigt sogleich, dass bei der Desaminierung von Cyclodecylamin ein beträchtlicher Teil sowohl der Substitution als auch der Elimination nicht-klassisch verläuft, da sonst die Kohlenstoff-Atome γ , δ und ϵ der Sebacinsäure E und S nicht radioaktiv wären (vgl. Formelübersicht A).

Da die stereoisomeren Cyclodecene unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht Wasser anlagern und das Cyclodecanol nicht dehydratisiert wird, muss die beobachtete Radioaktivitätsverteilung auf eine Hydrid-Verschiebung bei der Elimination und Substitution zurückgeführt werden.

Weniger eindeutig als die qualitative Feststellung, dass eine Hydrid-Verschiebung stattgefunden hat, lässt sich die Frage nach dem quantitativen Anteil der verschiedenen möglichen Typen einer solchen Verschiebung und nach dem Reaktionsmechanismus des Vorganges beantworten.

Prinzipiell sind im Cyclodecyl-Kation fünf Typen von Hydrid-Verschiebungen möglich: 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5- und 1,6-Verschiebung, von welchen die 1,3- und 1,4-Verschiebung aus sterischen Gründen sehr wahrscheinlich zum Reaktionsverlauf nicht wesentlich beitragen. Für eine solche Annahme sprechen sowohl die Erfahrungen bei anderen Reaktionen, bei welchen man Teilnahme von benachbarten Gruppen beobachtete, als auch die Ergebnisse der Oxydationen von Cyclodecenen mit Perameisensäure, bei denen man keine Reaktionsprodukte isolierte, die auf eine 1,3- bzw. 1,4-Verschiebung hindeuten würden.

Wenn man die 1,3- und 1,4-Verschiebung ausschliesst, so kann man zuerst rein formell, d. h. ohne Rücksicht auf den Reaktionsmechanismus, aus den quantitativen Daten über die Radioaktivitätsverteilung in den Sebacinsäuren E und S berechnen, welcher Anteil der Elimination bzw. Substitution ohne Hydrid-Verschiebung und welcher unter einer 1,2-, 1,5- bzw. 1,6-Hydrid-Verschiebung verläuft.

In Tab. 4 sind die berechneten statistischen Verteilungen der Radioaktivitäten über die Kohlenstoff-Atome α , β , γ , δ und ϵ zusammengestellt, wie sie sich nach einer Hydrid-Verschiebung vom Typus 1, x für $x = 2,3,4,5$ und 6 ergeben, wenn man von einem Cyclodecylamin ausgeht, bei dem am Kohlenstoff-Atom 1 0,500 und an den Kohlenstoff-Atomen 2 und 10 je 0,250 der Gesamtradioaktivität sitzt (vgl. Formelübersicht A). Es ist für die weiteren Berechnungen besonders günstig, dass diese berechneten Verteilungen der Radioaktivität für die Elimination die gleichen sind wie für die Substitution.

Für die Elimination kann man nun ein System von vier Gleichungen schreiben:

$$(1) \quad 100 \alpha_E = w_{EK} \alpha_K + w_{E1,2} \alpha_{1,2} + w_{E1,5} \alpha_{1,5} + w_{E1,6} \alpha_{1,6}$$

$$\vdots \qquad \qquad \qquad \vdots$$

$$(4) \quad 100 (\delta + \varepsilon)_E = w_{EK} (\delta + \varepsilon)_K + w_{E1,2} (\delta + \varepsilon)_{1,2} + \\ w_{E1,5} (\delta + \varepsilon)_{1,5} + w_{E1,6} (\delta + \varepsilon)_{1,6}$$

In diesen Gleichungen sind die Werte $\alpha_E \dots (\delta + \varepsilon)_E$ und $\alpha_K \dots (\delta + \varepsilon)_K$ aus der Tab. 3 und die Werte $\alpha_{1,2}, \alpha_{1,5}, \alpha_{1,6} \dots (\delta + \varepsilon)_{1,2}, (\delta + \varepsilon)_{1,5}, (\delta + \varepsilon)_{1,6}$ aus der Tab. 4 einzusetzen.

Die Auflösung dieser Gleichungen nach $w_{EK}, w_{E1,2}, w_{E1,5}$ und $w_{E1,6}$, welche die in Prozenten ausgedrückten Anteile der im Index bezeichneten Reaktionsverläufe bedeuten, ergibt, dass 62 % der Elimination ohne Hydrid-Verschiebung und 24 % unter 1,2-Verschiebung verläuft. Die Rechnung ergibt weiter 6 % 1,5- und 8 % 1,6-Verschiebung oder zusammen 14 % der transanularen Verschiebungen. Man kann aus der gemessenen Radioaktivitätsverteilung den Gesamtanteil der transanularen Verschiebungen mit einiger Sicherheit berechnen. Sie ist dagegen auf eine Veränderung des Verhältnisses der 1,5- und 1,6-Verschiebung sehr wenig empfindlich; es lässt sich deshalb daraus dieses Verhältnis nicht einmal approximativ bestimmen.

Ein analoges System von drei Gleichungen für die Substitution, bei der die Kohlenstoff-Atome γ, δ und ε zusammengenommen werden müssen, ergibt, dass 46 % der Substitution ohne Hydrid-Verschiebung, 33 % unter 1,2- und 21 % unter 1,5- und 1,6-Verschiebung verlaufen.

Die Radioaktivitätsverteilung in der Sebacinsäure E zeigt besonders eindeutig, dass bei der Desaminierung von Cyclodecylamin 1,5- bzw. 1,6-Hydrid-Verschiebungen stattfinden müssen, da sonst nicht ein Aktivitätsminimum an den Kohlenstoff-Atomen γ vorkommen würde. Ein solches Minimum kann sich nicht allein durch 1,2-, 1,3- und 1,4-Hydrid-Verschiebungen ausbilden.

Während für das Vorkommen von 1,2- und 1,3-Hydrid-Verschiebungen in der aliphatischen und in der alicyclischen Reihe zahlreiche indirekte und direkte Hinweise vorliegen, sind die höheren Hydrid-Verschiebungen nur bei mittleren Ringverbindungen eindeutig beobachtet worden. Sie sind offenbar auf den besonderen kompakten Bau dieser Verbindungen und auf die darauf beruhenden nichtklassischen Spannungen zurückzuführen.

Ähnlich wie bei analogen, in der letzten Zeit eingehend untersuchten und diskutierten Reaktionen kommen auch für die Hydrid-Verschiebungen bei der Desaminierung von Cyclodecylamin mehrere Reaktionsmechanismen in Frage, die für den Fall der Substitution durch die in der Formelübersicht B und in Fig. 1 dargestellten Grenzfälle I, II und III beschrieben werden können.

Der Reaktionsweg I ist für eine „concerted reaction“, bei der kein stabiles Carbonium-Ion als Zwischenprodukt auftritt, typisch. Die Abspaltung des Stickstoffs aus dem Diazonium-Ion A, die Hydrid-Verschiebung und der Angriff des nucleophilen Teilchens X erfolgen hier im Zwischenzustand B annähernd gleichzeitig.

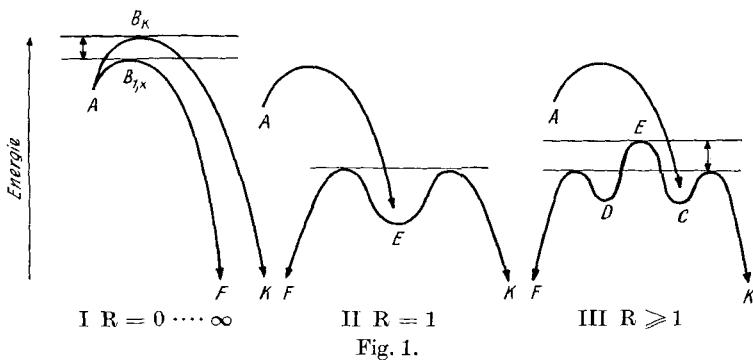
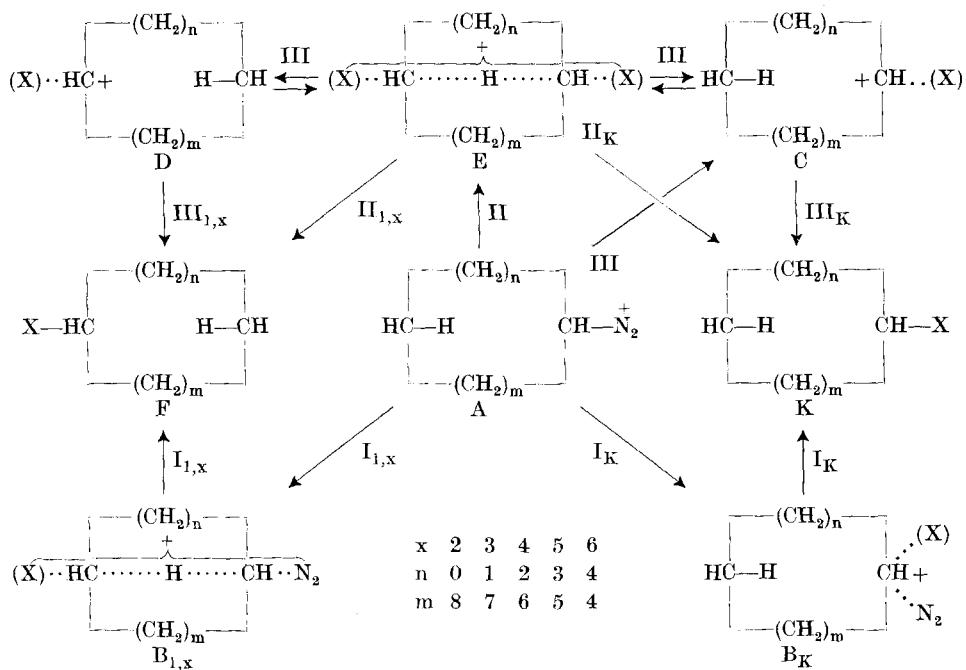


Fig. 1.

Bei dem Reaktionsweg II bildet ein überbrücktes, nichtklassisches Carbonium-Ion E ein kurzlebiges Zwischenprodukt, während bei dem Reaktionsweg III zwei klassische Carbonium-Ionen C und D als kurzlebige Zwischenprodukte vorkommen.

Formelübersicht B
Reaktionsmechanismen für die Substitution



Wie Fig. 1 zeigt, in der die konventionellen Reaktionskoordinaten¹⁾ in willkürlichen Massstab schematisch dargestellt sind, kann man je nach dem Reaktionsmechanismus ein verschiedenes Verhältnis der Substitutionsprodukte mit und ohne Hydrid-Verschiebung

$$R = w_{SK} / \sum_x w_{S1,x}$$

erwarten. Bei dem Reaktionsmechanismus I kann R a priori alle Werte von 0 bis ∞ annehmen; der Reaktionsmechanismus III führt zu $R \geq 1$, während der Reaktionsmechanismus II ein $R = 1$ verlangt. Wenn die Energiebarriere zwischen den klassischen Carbonium-Ionen, C und D, klein ist, wird R auch beim Reaktionsmechanismus III dem Werte 1 zustreben, und die beiden Reaktionsmechanismen II und III werden nicht mehr unterscheidbar sein.

Für die Substitution wurde in der vorliegenden Arbeit

$$R = 46/(33+21) = 0,85$$

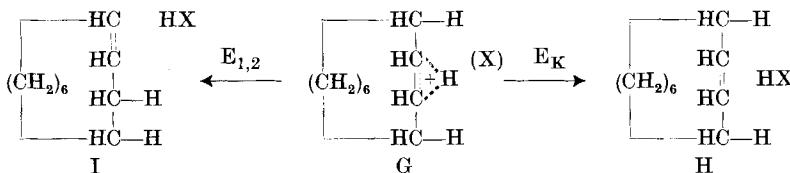
gefunden. Wenn man die Fehlergrenze bei der Bestimmung von w berücksichtigt, so ist dieser Wert von 1 nicht unterscheidbar. Man muss dieses Ergebnis als einen zwar nicht ganz eindeutigen, aber doch wichtigen Hinweis auf einen Reaktionsmechanismus betrachten, bei dem entweder ein symmetrisches nichtklassisches Carbonium-Ion E oder zwei klassische Carbonium-Ionen C und D mit einer sehr niedrigen Energiebarriere als kurzlebige Zwischenprodukte vorkommen. Es wäre selbstverständlich auch möglich, dass der Reaktionsmechanismus I zufällig zu einem Wert $R \sim 1$ führt. Bei der Mannigfaltigkeit der möglichen Hydrid-Verschiebungen scheint ein solcher Zufall jedoch wenig wahrscheinlich zu sein.

Es ist vielleicht erwähnenswert, dass der für die Elimination gefundene Wert

$$R = w_{EK} / \sum_x w_{E1,x} = 62/(24+6+8) = 1,63$$

nicht im Widerspruch mit der Annahme steht, dass symmetrische nichtklassische Carbonium-Ionen gemeinsame Zwischenprodukte sowohl für die Substitution als auch für die Elimination darstellen.

Formelübersicht C



Wie aus der Formelübersicht C ersichtlich ist, führen die Reaktionswege von dem symmetrischen nichtklassischen Carbonium-Ion G zum

¹⁾ Vgl. z. B. P. D. Bartlett in H. Gilman, Organic Chemistry, Vol. III. John Wiley & Sons, Inc., New York 1953, p. 8.

Cyclodecen H (ohne Hydrid-Verschiebung) und Cyclodecen I (mit Hydrid-Verschiebung) über verschiedene Übergangszustände, w_{EK} wird somit im allgemeinen nicht gleich $w_{E1,2}$ sein.

Es sei noch hervorgehoben, dass als Produkt der Elimination bei der Desaminierung von Cyclodecylamin recht einheitlich das cis-Cyclodecen entsteht. Wir werden auf die Stereochemie der Eliminierungsreaktionen bei vielgliedrigen Ringverbindungen in einer der nächsten Mitteilungen dieser Reihe zurückkommen und wollen die Ursachen für die beobachtete Stereospezifität in einem grösseren Zusammenhang diskutieren.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die materielle Unterstützung und der *American Cancer Society* für ein Forschungsstipendium, welches dem einen von uns (*A. A. B.-B.*) die Beteiligung an dieser Arbeit ermöglichte.

Herrn Professor *N. Kornblum*, Lafayette, Indiana, U.S.A., danken wir für die freundliche Hilfe und die Ratschläge bei den allerersten Versuchen und Herrn PD. Dr. *E. Heilbronner* für die anregenden Diskussionen.

Experimenteller Teil¹⁾.

Herstellung von Cyclodecylamin-[1, 2- $^{14}\text{C}_2$].

Kaliumcyanid-[^{14}C]. 200 mg Bariumcarbonat-[^{14}C] (1 mc, bezogen von *Radiochemical Centre*, Amersham, Bucks., England) wurden nach der Vorschrift von *Sixma* und Mitarb.²⁾ durch Erhitzen mit Ammoniumchlorid und Kalium in Cyanid übergeführt. Aus der wässrig methanolischen Lösung, die nach dem Zersetzen des überschüssigen Kalium mit Methanol erhalten wurde, entfernte man zuerst durch Abdestillieren das Methanol. Die Cyanwasserstoffsäure wurde darauf mit 2-n. Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und in eine Vorlage, die 3 cm³ 1-n. carbonatfreie Kalilauge enthielt, destilliert. Das Destillat (etwa 30 cm³) titrierte man mit 0,1-n. Silbernitrat-Lösung bis zur schwachen Trübung, wobei 4,0 cm³ verbraucht wurden. Die titrierte Lösung pufferete man mit 2,5 g Natriumhydrogencarbonat und fällte mit 4,2 cm³ 0,1-n. Silbernitrat-Lösung. Das ausgeschiedene Silbercyanid-[^{14}C] wog nach Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Aceton und Trocknen im Vakuum bei 80° 105,7 mg. Es wurde mit 162,3 mg inaktivem Silbercyanid verdünnt und im Zentrifugengläschen, in dem es gefällt worden war, mit 2,01 cm³ 1-n. Salzsäure zersetzt. Der freie Cyanwasserstoff wurde mit Kohlendioxyd-freiem Stickstoff in eine mit Trockenreis-Aceton gekühlte Lösung von 79 mg Kalium in 1 cm³ Alkohol im Laufe von 3 Std. übergeführt. Die Lösung befand sich in einem mit Schliff versehenen Reagenzrohr, in welchem dann die Umsetzung mit 1,8-Dibrom-octan ausgeführt wurde. Das Einleitungsrohr, in dem sich etwas Kaliumcyanid absetzte, wurde abgeschnitten und im Reagenzrohr belassen.

Sebacinsäure-[1, 10- $^{14}\text{C}_2$] (I-II). Zu der nach der angegebenen Vorschrift bereiteten alkoholischen Kaliumcyanid-[^{14}C]-Lösung fügte man 272 mg 1,8-Dibrom-octan und 20 mg Kaliumjodid zu und erhitzte 20 Std. unter Rückfluss zum Sieden. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde darauf mit 0,4 g Kaliumhydroxyd in 1 cm³ Alkohol und 1,5 cm³ Wasser versetzt und 20 Std. am Rückfluss verseift. Die mit Wasser verdünnte Lösung extrahierte man zuerst 3 mal mit 20 cm³ Äther, worauf mit Schwefelsäure stark angesäuert und mit Äther gründlich ausgezogen wurde. Die mit Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Äther-Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 198 mg (76% d. Th. bezogen auf Bariumcarbonat-[^{14}C]) rohe, bei 124,5—129,5° schmelzende Sebacinsäure.

¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

²⁾ *F. L. J. Sixma, H. Hendriks, K. Helle, U. Hollstein & R. Van Ling*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **73**, 164 (1954).

Dimethylester III. 305 mg einer Sebacinsäure-[1,10-¹⁴C₂], die vorher mit inaktivem Material so verdünnt worden war, dass sie eine Aktivität von 9,5 · 10⁶ ipm/mMol zeigte, in 50 cm³ abs. Äther, wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert. Den Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers im Vakuum verdünnte man mit 2,5 g inaktivem Sebacinsäure-dimethylester und destillierte im Vakuum. Ausbeute 2,78 g, Sdp. 108–112° (0,04 mm). Zuletzt gab man zum Destillationsrückstand 0,967 g inaktiven Ester als Schiebeflüssigkeit und destillierte nochmals. Der erhaltene Ester, 3,7 g, kristallisierte sofort.

1-Oxy-cyclodecanon-(2)-[1,2-¹⁴C₂] (IV). 3,7 g Sebacinsäure-[1,10-¹⁴C₂]-dimethylester wurden in 300 cm³ absolut. Xylool mit 1,7 g Natrium, nach der früher veröffentlichten Vorschrift¹⁾ einer Acyloin-Kondensation unterworfen. Die Destillation im Hochvakuum ergab 1,287 g der Acyloin-Faktion Sdp. 118–131° (0,1 mm) (47% d. Th.).

Cyclodecanon-[1,2-¹⁴C₂] (V). 1,287 g Acyloin lieferten bei der Reduktion²⁾ mit 3,27 g Zinkwolle und 12 cm³ reinster konz. Salzsäure in 10 cm³ Eisessig 0,969 g (83% d. Th.) Cyclodecanon-[1,2-¹⁴C₂], Sdp. 98–104° (10 mm). Nach Zugabe von inaktivem reinem Keton als Schiebeflüssigkeit wurden weitere 865 mg Cyclodecanon überdestilliert.

Oxim VI. 1,834 g Cyclodecanon-[1,2-¹⁴C₂], 20 cm³ abs. Alkohol, 1,86 g Pyridin und 1,6 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden bis zur vollständigen Auflösung des letzteren geschüttelt. Der Alkohol wurde darauf im Vakuum entfernt und der zurückgebliebene Kristallkuchen mit 15 cm³ Wasser verrührt, wobei das kristalline Oxim ungelöst blieb. Es wurde mit eiskalter verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und aus 90-proz. Alkohol umkristallisiert; Smp. 79,5–80,5°³⁾, Ausbeute 1,706 g (85% d. Th.).

Cyclodecylamin-[1,2-¹⁴C₂] (VII). 1,702 g Cyclodecanon-[1,2-¹⁴C₂]-oxim wurden in 60 cm³ abs. Alkohol mit 3,7 g Natrium reduziert⁴⁾. Das beim Erkalten erstarrte Reaktionsgemisch säuerte man vorsichtig mit eiskalter verd. Salzsäure an, destillierte den Alkohol im Vakuum ab und schüttelte mit Pentan aus. Nach dem Abdestillieren des Pentans durch eine wirksame *Vigreux*-Kolonne blieben 0,580 g nicht-basische Reaktionsprodukte, vorwiegend Cyclodecanon zurück. Die salzaure mit Pentan ausgezogene Lösung wurde mit 40-proz. Kalilauge stark alkalisch gemacht und im Extraktor mit Äther ausgezogen. Die mit festem Kaliumhydroxyd getrockneten Äther-Auszüge lieferten bei der Destillation 0,556 g öliges Amin vom Sdp. 117–121° (11 mm). Obwohl Kohlendioxyd bei allen Operationen möglichst ausgeschlossen wurde, ging ein Teil des Amins in festes Carbonat über. Das Destillationsgerät wurde deshalb mit verd. Salzsäure gespült, die Spülwasser mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat verbrauchte bei der Titration 2,25 cm³ 1-n. Salzsäure. Es wurde lyophilisiert und der erhaltene Rückstand aus Äethylacetat umkristallisiert, wobei 0,312 g Cyclodecylamin-hydrochlorid, Smp. 179,5–181°, erhalten wurde.

Die nichtbasischen Nebenprodukte der Reduktion (0,580 g) wurden mit 0,5 g Chrom(VI)-oxyd in abs. Pyridin⁵⁾ 15 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, um das evtl. vorhandene Cyclodecanol in Cyclodecanon überzuführen. Das Reaktionsgemisch versetzte man darauf mit 15 cm³ Eiswasser und schüttelte mit Pentan aus. Die Pentan-Auszüge, die mit Wasser, verd. Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet worden waren, hinterliessen beim Abdestillieren des Lösungsmittels durch eine *Vigreux*-Kolonne das Cyclodecanon, welches nach der angegebenen Vorschrift 0,536 g Oxim, Smp. 79–80,5°, lieferte. 0,532 g davon wurden 15 Std. in 20 cm³ Feinsprit bei 100° und 100–110 atü mit *Raney*-Nickel hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, im Vakuum von Alkohol befreit und dann lyophilisiert.

¹⁾ V. Prelog, K. Schenker & H. H. Günthard, Helv. **35**, 1598 (1952).

²⁾ V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt & P. Barman, Helv. **30**, 1741 (1947).

³⁾ L. Ruzicka, M. Kobelt, O. Häfliger & V. Prelog, Helv. **32**, 549 (1949), geben Smp. 80° an.

⁴⁾ V. Prelog, M. Fausy El Neweihy & O. Häfliger, Helv. **33**, 265 (1950).

⁵⁾ Vgl. G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

Der Rückstand ergab nach Umkristallisieren aus Äthylacetat 0,363 g Hydrochlorid vom Smp. 180–181°.

Die Gesamtausbeute an Cyclodecylamin-[1, 2-¹⁴C₂] betrug 70,4% d. Th.

**Reaktion von Cyclodecylamin-[1, 2-¹⁴C₂] mit salpetriger Säure
(VIII SE).**

Aus 0,675 g Hydrochlorid, gelöst in wenigen Tropfen Wasser, wurde durch Zugabe von 3 cm³ gesättigter Kalilauge die Base in Freiheit gesetzt, zweimal mit Äther ausgezogen und dieser im Vakuum verdampft. Den Rückstand löste man zusammen mit weiteren 0,556 g freier radioaktiver Base und 0,842 g inaktivem Cyclodecylamin in 3,75 g Eisessig und 40 cm³ Wasser und fügte eine gesättigte wässrige Lösung von 3,45 g Natriumnitrit hinzu, wobei Gasentwicklung und Erwärmung eintrat. Nach Stehen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mit 30 cm³ 30-proz. wässriger Kalilauge 1 Std. am Rückfluss gekocht. Die Reaktionsprodukte extrahierte man mit Pentan. Die mit verd. Salzsäure, verd. Natronlauge und Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Pentan-Auszüge hinterließen beim Abdestillieren des Lösungsmittels durch eine *Vigreux*-Kolonne 1,866 g eines gelblichen Öls. Aus den salzauren Waschlösungen liessen sich 121 mg rohe Base regenerieren, welche ohne weitere Reinigung nochmals unter den angegebenen Bedingungen mit salpetriger Säure behandelt wurden, wodurch weitere 112 mg Neutralteile entstanden.

Die insgesamt erhaltenen 1,978 g Öl ergaben beim Chromatographieren an 65 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III bis IV) folgende Fraktionen:

	Eluierungsmittel	Eluat mg	
1–4	Pentan	1418	farbloses Öl
5	Pentan	26	farbloses Öl
6–8	Pentan	71	farbloses Öl
9–10	Pentan-Benzol (9:1) . .	28	braunes Harz
11–12	Äther	327	farbloses teilweise krist. Öl
13–18	Äther	35	Harz
19–20	Äther-Methanol (9:1) . .	7	Harz

Die Fraktionen 1–4 lieferten bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum 1,128 g farbloses Öl. Durch Mikrohydrierung in Eisessig mit Platinoxyd-Katalysator konnte festgestellt werden, dass dieses 87,5% Cyclodecen enthielt, woraus folgt, dass dieses mit einer Ausbeute von etwa 57% d. Th. entstanden ist.

Die Fraktionen 6–8, ein ketonisch riechendes Öl, gaben 45 mg (1,7% d. Th.) bei 199–200° schmelzendes Cyclodecanon-semicarbazone.

Die Fraktionen 11–12 lieferten ein p-Nitrobenzoat, welches nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äthylacetat bei 115–116° schmolz und mit authentischem Cyclodecyl-p-nitrobenzoat keine Smp.-Erniedrigung zeigte; Ausbeute 195 mg (5,1% d. Th.). Weitere Mengen von Cyclodecanol liessen sich aus der Fraktion 5, den Mutterlaugen von der Herstellung von *cis*-Cyclodecandiol-(1,2) (siehe unten) aus den Fraktionen 1–4, sowie den Mutterlaugen von Cyclodecanon-semicarbazone aus den Fraktionen 6–8 erhalten. Alle diese Fraktionen bzw. Mutterlaugen wurden vereinigt und mit 10 cm³ 20-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. am Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde nach Zugabe von Wasser abdestilliert und das Verseifungsprodukt mit Pentan ausgezogen. Den Rückstand nach dem Abdestillieren des Pentans veresterte man mit p-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin, wodurch 395 mg (10,4% d. Th.) Cyclodecyl-p-nitrobenzoat erhalten wurden, das nach einmaligem Umlösen aus Chloroform-Äthylacetat bei 115,5–116,5° schmolz.

Die Gesamtausbeute an isoliertem Cyclodecanol betrug demnach 15,5% d. Th.

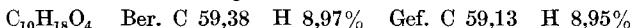
Abbau des radioaktiven Cyclodecens.

cis-Cyclodecandiol-(1, 2) (IX E). 1,065 g des rohen, etwa 87-proz. Cyclo-decens wurden mit 2 g Osmium(VIII)-oxyd und einigen Tropfen abs. Pyridin in abs. Äther 15 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 5,5 g Kaliumhydroxyd, 5,5 g Mannit, 100 cm³ Wasser und 300 cm³ Methylendichlorid 1 Std. geschüttelt. Die mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Methylendichlorid-Lösung hinterliess beim Eindampfen 1,078 g eines grösstenteils kristallinen Rückstandes, welcher zur weiteren Reinigung im Hochvakuum sublimiert wurde. Durch zweimaliges Umlösen der Sublimate aus Alkohol-Benzol erhielt man 831 mg (72% d. Th.) *cis-Cyclodecandiol-(1,2)* vom Smp. 139–140°.

Die Mutterlaugen wurden zur Isolierung weiterer Mengen Cyclo-decanol verwendet (s. oben).

Abbau des *cis-Cyclodecandiols-(1, 2)* zur Sebacinsäure E (X E, XI E).

In eine Suspension von 1,68 g frisch bereitetem Blei(IV)-acetat und einigen Körnchen Dibenzoylperoxyd in 80 cm³ abs. Benzol liess man unter Feuchtigkeitssausschluss, Rühren mit einem Vibro-Mischer und Durchleiten von vorgetrocknetem Sauerstoff, die lauwarme Lösung von 483 mg Diol in 700 cm³ abs. Benzol im Verlaufe von 2 Std. ein-tropfen und rührte anschliessend unter Beibehalten des Sauerstoffstromes 21 Std. weiter. Nach hydrolytischer Spaltung des überschüssigen Blei(IV)-acetats mit 10 cm³ Wasser und Verdampfen des Benzols im partiellen Vakuum wurde der Rückstand mit verdünnter Salzsäure aufgerührt und mit Äther ausgeschüttelt. Durch Extraktion der Äther-Schicht mit verd. Natronlauge erhielt man 35 mg ölige, in Benzol gut lösliche Neutralteile, welche nicht weiter untersucht wurden, und aus der alkalischen Lösung nach Ansäuern 446 mg (78,5% d. Th.) Sebacinsäure, Smp. 132,5–133,5°. Zur Analyse¹⁾ wurde eine kleine Probe aus dest. Wasser umgelöst und im Hochvakuum 14 Std. bei 70° getrocknet.



Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 4684 ipm; Substanz-Aktivität: 1329×10^2 ipm/mMol.

Die Spaltung des Cyclo-decandiols-(1,2) mit Blei(IV)-acetat und Sauerstoff in abs. Toluol und Belichtung mit einer 500 W-Bromierungslampe ergab, neben viel Neutral-teilen, nur 24% Sebacinsäure.

1, 8-Diamino-octan (XII E). 725 mg radioaktive Sebacinsäure E wurden in einer kleinen Schliffapparatur in 4 cm³ reinster konz. Schwefelsäure (*Merck*) gelöst, mit 20 cm³ trockenem, phosgenfreiem Chloroform überschichtet und die Apparatur $\frac{1}{2}$ Std. mit einem schwachen Strom von sauerstoff- und kohlendioxydfreiem Stickstoff²⁾ gespült. Unter magnetischer Rührung und Beibehalten des Stickstoffstroms fügte man bei 47–50° im Verlaufe von 6 Std. 1,5 g Natriumazid in Form einer Chloroform-Suspension hinzu und rührte das halbfest gewordene Reaktionsgemisch anschliessend noch 1 Std.

Das entwickelte Kohlendioxyd wurde mit dem Stickstoff durch eine Glasfritte in feinverteilter Form in eine Vorlage, welche einen Überschuss carbonatfreier Natronlauge³⁾ enthielt, geleitet.

¹⁾ Zur Analyse und Aktivitätsbestimmung wurden die Verbindungen nach der von *R. C. Anderson, Y. Delabarre & A. A. Bothner-By*, Anal. Chemistry **24**, 1298 (1952), ausgearbeiteten Methode trocken verbrannt und das entstehende Kohlendioxyd im Vakuum in Bariumcarbonat übergeführt. Die Radioaktivität des Bariumcarbonats wurde in einem fensterlosen „Tracerlab flow-counter SC 16“ in Verbindung mit einem „Tracerlab 1000-Scaler SC 33“ gemessen. Als Zählgas diente ein Gemisch Helium-Isobutan 99:1. Die angegebenen Ba¹⁴CO₃-Aktivitäten sind auf „infinite thickness“ (20 mg/cm²) mit Hilfe der Korrektur-Tabelle in *D. W. Wilson*, Preparation and Measurement of Isotopic Tracers, *J. W. Edwards*, Ann Arbor, Michigan 1948, p. 103, umgerechnet.

²⁾ Zuerst über Kupfer bei 180° und dann über Kaliumhydroxyd, Anhydron und Natronasbest geleitet.

³⁾ Durch Zersetzen von frisch bereitetem Natriummethylat mit kohlendioxydfreiem dest. Wasser.

Die Überführung in Bariumcarbonat erfolgte nach der Methode von *W. G. Dauben, A. C. Reid & P. E. Yankwich¹⁾* unter den von *R. B. Regier²⁾* empfohlenen Bedingungen durch Puffern der teilweise karbonatisierten Natronlauge mit einem 20-proz. Überschuss an Ammoniumchlorid und Fällen mit der berechneten Menge Bariumchlorid-dihydrat bei 80°.

Das mit carbonatfreiem Wasser und Methanol gewaschene und im Vakuum einen Tag über Kaliumhydroxyd getrocknete Bariumcarbonat wog 1,342 g (88% d. Th.)³⁾.

$\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ -Aktivität: 13849 ipm; $^{14}\text{CO}_2$ -Aktivität: $786,2 \times 10^2$ ipm/mMol.

Aus dem mit Eiswasser behandelten Reaktionsgemisch wurde die Chloroform-Schicht abgetrennt, die wässrige Lösung im Vakuum gründlich von Chloroform befreit, mit 40-proz. Kalilauge alkalisiert, mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt und die Auszüge im Eisschrank kurz mit Kaliumhydroxyd getrocknet. Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Chloroform-Lösung fiel das Bis-hydrochlorid in dichten Flocken aus. Die Ausbeute betrug 702 mg (90,3% d. Th.) nach einmaligem Umlösen aus trockenem Alkohol.

1, 8-Di-(benzoylamino)-octan. 25 mg Bis-hydrochlorid wurden in Kalilauge gelöst, mit einem 5–6-fachen Überschuss an Benzoylchlorid kurz erwärmt und einige Std. geschüttelt. Das Diamid schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 172–173°. Zur Analyse wurde 8 Std. bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 74,96 H 8,01% Gef. C 75,19; 75,03 H 8,06; 8,06%

$\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ -Aktivität: 910,8; 859,7 ipm. Mittelwert: 885,3 ipm, Substanz-Aktivität: $552,7 \times 10^2$ ipm/mMol.

Korksäure (XIII E). Aus 675 mg 1,8-Diamino-octan-bis-hydrochlorid in 70 cm³ Wasser wurde mit 6,2 cm³ n-Natronlauge die Base freigesetzt. Zu der energisch gerührten Lösung gab man bei 50–55° 1,54 g Kaliumpermanganat in 4 Portionen, deren erste drei unter Ausscheidung von Mangan(IV)-oxyd und Bildung von Ammoniak in wenigen Min. verbraucht wurden, während die Permanganat-Farbe der letzten Portion merklich länger bestehen blieb.

Das Mangan(IV)-oxyd wurde mit Schwefeldioxyd reduziert, die farblose Lösung mit Salzsäure kongosauer gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und im Extraktor mit Äther ausgezogen. Sublimation des Äther-Extrakts im Hochvakuum bei 125–140° ergab 317 mg farblose Kristalle vom Smp. 108–122°. Nach dreimaligem Umlösen aus Wasser war der Smp. auf 139–140° gestiegen (82 mg, 15,3% d. Th.). Die Mutterlaugen wurden mit 49 mg inaktiver Korksäure aufgearbeitet, wodurch 86 mg Korksäure vom Smp. 139,5–141° erhalten, d. h. mindestens weitere 37 mg (6,8% d. Th.) radioaktive Korksäure erfasst werden konnten.

Die verschiedenen aktiven Präparate wurden vor der Analyse gemeinsam zweimal aus Wasser umkristallisiert, Smp. 140,5–141,5°, und 8 Std. im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 54,86 H 8,16%

$\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ -Aktivität: 825,6 ipm; Substanz-Aktivität: $187,5 \times 10^2$ ipm/mMol.

1, 6-Diamino-hexan (XIV E). Der Abbau der radioaktiven Korksäure wurde in mehreren Ansätzen durchgeführt. Man behandelte z. B. 50 mg Korksäure in 0,4 cm³ konz. Schwefelsäure unter den bei XII E angegebenen Standardbedingungen mit 130 mg Natriumazid in reiner Stickstoff-Atmosphäre. Das Bariumcarbonat aus dem abgespaltenen Kohlendioxyd zeigte eine Aktivität von 1958,7 ipm.

In weiteren Ansätzen gemessene $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ -Aktivitäten waren 1980,4; 1949,1 ipm. Mittelwert: 1962,7 ipm; $^{14}\text{CO}_2$ -Aktivität: $111,4 \times 10^2$ ipm/mMol.

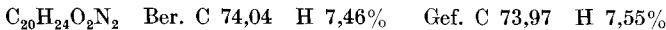
¹⁾ Anal. Chemistry 19, 828 (1947).

²⁾ Anal. Chemistry 21, 1020 (1949).

³⁾ Die unter den beschriebenen Bedingungen erhaltenen Niederschläge waren durchwegs so grobkörnig, dass die damit gemessenen Aktivitäten nicht vergleichbar waren mit denjenigen aus Analysenpräparaten. Durch Freisetzen des Kohlendioxyds mit Perchlorsäure und Umfällen im Vakuum unter den Standardbedingungen liessen sich gut übereinstimmende Resultate erzielen.

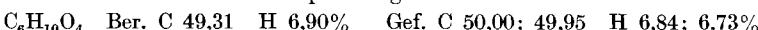
Das Reaktionsgemisch wurde, wie oben, mit Eiswasser versetzt, das Chloroform im Vakuum gründlich entfernt und die schwefelsaure Lösung auf 30 cm³ verdünnt.

1, 6-Di-(benzoylamino)-hexan. 5 cm³ der schwefelsauren Diamin-Lösung gaben nach Zusatz eines Überschusses von Benzoylchlorid und Alkalisieren mit Kalilauge 45 mg (87% d. Th.) des Dibenzoyl-Derivates, welches nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 158–159⁰) schmolz. Zur Analyse wurde 8 Std. im Hochvakuum bei 75° getrocknet.



Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 134,8 ipm; Substanz-Aktivität: 76,5 × 10² ipm/mMol.

Adipinsäure (XV E). Eine schwefelsaure Lösung von 1,6-Diamino-hexan (erhalten durch Schmidt'schen Abbau von 113 mg Korksäure) wurde mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und bei 55–60° mit 355 mg Kaliumpermanganat unter Röhren 15 Std. oxydiert. Man reduzierte das ausgeschiedene Mangan(IV)-oxyd mit Schwefeldioxyd, säuerte mit verd. Schwefelsäure an und extrahierte 4 Std. kontinuierlich mit Äther. Das im Hochvakuum sublimierte farblose Produkt, 30 mg, schmolz bei 107–115° und dürfte hauptsächlich aus teilweise anhydriserter Adipinsäure bestehen. Nach einstündigem Kochen mit 3 cm³ dest. Wasser und Lyophilisieren war der Smp. auf 146–148°, und nach zweimaligem Umlösen unter Zusatz von inaktiver Adipinsäure aus alkohol- und wasserfreiem Äthylacetat, auf 148–149° gestiegen. Zur Analyse wurde die Säure mit derjenigen aus einem zweiten Oxydationsansatz gemeinsam umkristallisiert und im Hochvakuum 5 Std. bei Zimmertemperatur getrocknet.



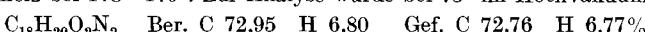
Die etwas hohen C- und tiefen H-Werte deuten immer noch auf leichte Anhydrierung hin.

Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 100,9; 98,7 ipm, Mittelwert: 99,8 ipm; Substanz-Aktivität: 16,98 × 10² ipm/mMol.

1, 4-Diamino-butan (XVI E). 71 mg Adipinsäure in 0,6 cm³ konz. Schwefelsäure wurden unter den beim Abbau von Sebacinsäure beschriebenen Versuchsbedingungen mit 225 mg Natriumazid in reiner Stickstoff-Atmosphäre behandelt. Die Ausbeute an Bariumcarbonat aus dem abgespaltenen Kohlendioxyd betrug 142 mg (74,8% d. Th.).

Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 63,2; 67,9 ipm, Mittelwert: 65,5 ipm; ¹⁴CO₂-Aktivität: 3,72 × 10² ipm/mMol.

1, 4-Di-(benzoylamino)-butan. Ein Fünftel der von Chloroform befreiten schwefelsauren Lösung wurde mit einem Überschuss an Benzoylchlorid und Kalilauge benzoyliert. Das zweimal aus Methanol umgelöste Dibenzoyl-Derivat, 20,3 mg (72% d. Th.), schmolz bei 178–179°. Zur Analyse wurde bei 75° im Hochvakuum getrocknet.



Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 24,9; 26,5 ipm, Mittelwert: 25,7 ipm; Substanz-Aktivität: 13,13 × 10² ipm/mMol.

Abbau des radioaktiven Cyclodecanols.

Cyclodecanol. 590 mg Cyclodecyl-p-nitrobenzoat wurden mit 10 cm³ 20-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. am Rückfluss verseift und das Cyclodecanol nach der üblichen Methode aufgearbeitet. Ausbeute 271 mg (90% d. Th.), Smp. 40°.

Cyclodecanon (IX S). 345 mg feinzerriebenes Chrom(VI)-oxyd wurden unter Schütteln portionenweise in 3,5 cm³ abs. Pyridin eingetragen²⁾. Zu dem rasch sich bildenden schwer löslichen Chromsäure-Pyridin-Komplex gab man eine ca. 10-proz. Lösung von 270 mg Cyclodecanol in Pyridin und liess 22 Std. bei Raumtemperatur

¹⁾ Th. Curtius & H. Clemm, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, 1166 (1896), geben Smp. 154–155° an.

²⁾ Vgl. G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

reagieren. Das mit Wasser verdünnte Oxydationsgemisch wurde mit Pentan ausgeschüttelt, die Pentan-Auszüge mit verd. Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel durch eine *Vigreux*-Kolonne abdestilliert. Der Rückstand lieferte 310 mg (85% d. Th.) aus Methanol umkristallisiertes Cyclodecanon-semicarbazone, Smp. 199,5–201°.

Dieses wurde mit 1 g Phtalsäureanhydrid und Wasser zu einer Paste vermengt und mit Wasserdampf destilliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 230 mg aus einem Kragenkölbchen destilliertes radioaktives Keton. Durch Verwendung von inaktivem reinem Cyclodecanon als Schiebeflüssigkeit erhielt man weitere 385 mg Destillat. Die Gesamtmenge des radioaktiven Cyclodecanons betrug demnach 615 mg.

2-Oxymethylen-cyclodecanon-(1) (X S)¹⁾. In eine eisgekühlte Suspension von 320 mg alkoholfreiem Natriumäthylat in 3 cm³ abs. Äther wurde das Gemisch von 615 mg Cyclodecanon, 350 mg frisch destilliertem Äthylformiat und 5 cm³ Äther in einem einzigen Guss eingetragen. Das Reaktionsgefäß wurde sofort mit Stickstoff gefüllt, das Kondensationsgemisch einige Min. kräftig durchgeschüttelt und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Die dabei erstarrte gelbe Masse versetzte man mit Eis, trennte die Äther-Schicht mit den nicht reagierten Neutralteilen (191 mg) ab, säuerlte die alkalische Lösung mit eiskalter 15-proz. Salzsäure an und schüttelte die Oxymethylen-Verbindung mit Äther aus.

Sebacinsäure (XI S). Die vereinigten, das Oxymethylenketon enthaltenden Ätherlösungen wurden mit verd. Natronlauge extrahiert. Die alkalischen Auszüge behandelte man zuerst im Verlaufe von 1 Std. bei 0° in kleinen Portionen mit 15 cm³ 30-proz. Hydrogenperoxyd und dann bei Zimmertemperatur während 2 Std. mit 20 cm³ des selben Reagens. Das überschüssige Peroxyd wurde durch einstündiges Kochen auf dem Wasserbad zerstört. Die Aufarbeitung ergab neben 530 mg sauren Anteilen (Smp. 98–119°) 65 mg neutrale Reaktionsprodukte.

Die letzterwähnten neutralen Reaktionsprodukte wurden zusammen mit den 191 mg neutralen Anteilen, die bei der Kondensation von Cyclodecanon mit Äthylformiat entstanden waren, unter Zusatz von Cyclodecanon destilliert. Das Destillat, 466 mg, wurde ein zweites Mal mit Äthylformiat kondensiert und das Oxymethylenketon, wie oben, mit 30-proz. Hydrogenperoxyd-Lösung oxydiert. Die Ausbeute an sauren Oxydationsprodukten konnte dadurch um 397 mg erhöht werden. Nach fünfmaligem Umlösen aus dest. Wasser erhielt man 524 mg Sebacinsäure, Smp. 131–133°. Zur Analyse wurde bei 75° im Hochvakuum getrocknet.



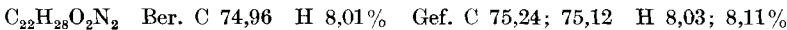
Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 1509; 1496,3 ipm, Mittelwert: 1503,0 ipm; Substanz-Aktivität: 426,6 × 10² ipm/mMol.

1, 8-Diamino-octan (XII S). 497 mg Sebacinsäure S in 2,5 cm³ konz. Schwefelsäure wurden mit 1,02 g Natriumazid unter den beschriebenen Standardbedingungen abgebaut.

Das in Bariumcarbonat übergeführte Kohlendioxyd, 830 mg (86,5% d. Th.), wies eine Aktivität von 3691,8 bzw. 3757,7 ipm auf (Mittelwert 3724,7 ipm), was einer CO₂-Aktivität von 211,5 × 10² ipm/mMol entspricht.

Neun Zehntel der nach der Zersetzung mit Eis und Abtrennen des Chloroforms erhaltenen wässrigen Lösung wurden nach der schon beschriebenen Methode aufgearbeitet und mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Die Ausbeute an Bis-hydrochlorid betrug nach einmaligem Umkristallisieren aus trockenem Alkohol 396 mg.

1, 8-Di-(benzoylamino)-octan. Ein Zehntel der schwefelsauren Lösung wurde mit Benzoylchlorid und Kalilauge benzoyliert. Das dreimal aus Methanol umgelöste Dibenzoyl-Derivat, 74 mg (85% d. Th.), schmolz bei 173–174°. Zur Analyse wurde 14 Std. bei 75° im Hochvakuum getrocknet.



Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 321,8; 323,6 ipm, Mittelwert: 322,7 ipm; Substanz-Aktivität: 201,5 × 10² ipm/mMol.

¹⁾ Vgl. V. Prelog, L. Ruzicka & O. Metzler, Helv. **30**, 1890 (1947).

Korksäure (XIII S). Die Oxydation von 1,8-Diamino-octan, das durch Freisetzen der Base aus 396 mg Bis-hydrochlorid erhalten worden war, mit einem 30-proz. Überschuss Kaliumpermanganat bei 55–60° gab 206 mg eines Gemisches von nichtbasischen Anteilen. Daraus konnten nach mehrmaligem Umlösen aus Wasser, unter Zuhilfenahme von insgesamt 130 mg inaktiver reiner Korksäure, 197 mg bei 140,5–141,5° schmelzende Säure erhalten werden.

$C_8H_{14}O_4$ Ber. C 55,16 H 8,10% Gef. C 55,06; 55,28 H 8,07; 8,17%

Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 367,2; 353,7 ipm, Mittelwert: 360,5 ipm; Substanz-Aktivität: 81,87 × 10² ipm/mMol.

1, 6-Diamino-hexan (XIV S). Der Schmidt'sche Abbau von 101 mg Korksäure mit 0,8 cm³ konz. Schwefelsäure und 260 mg Natriumazid unter Standardbedingungen lieferte 196 mg (85,5% d. Th.) Bariumcarbonat, welches eine Aktivität von 720,8 bzw. 700,2 ipm, Mittelwert 710,5 ipm, aufwies, was einer CO₂-Aktivität von 40,34 × 10² ipm/mMol. entspricht.

1, 6-Di-(benzoylamino)-hexan. Die Benzoylierung der Base mit einem Überschuss an Benzoylchlorid in Kalilauge ergab 154 mg Dibenzoyl-Verbindung (87% d. Th.), welche nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 158–159° schmolz.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$ Ber. C 74,04 H 7,46% Gef. C 74,05; 74,28 H 7,57; 7,67%

Ba¹⁴CO₃-Aktivität: 71,4; 75,1 ipm, Mittelwert: 73,3 ipm; Substanz-Aktivität: 41,63 × 10² ipm/mMol.

Zusammenfassung.

Aus 1,8-Dibrom-octan und Kaliumcyanid-[¹⁴C] als Ausgangsmaterial wurde in einer 7-stufigen Reaktionsfolge Cyclodecylamin-[1,2-¹⁴C₂] hergestellt, das durch Umsetzung mit salpetriger Säure cis-Cyclodecen, Cyclodecanol und Cyclodecanon gab.

Das Produkt der Elimination, das cis-Cyclodecen, wurde über Sebacinsäure systematisch bis zum 1,4-Diamino-butan und das Produkt der Substitution, das Cyclodecanol, zum 1,6-Diamino-hexan abgebaut.

Aus der gefundenen Radioaktivitätsverteilung folgt, dass ein grosser Teil sowohl der Elimination als auch der Substitution nichtklassisch d. h. unter intramolekularen Hydrid-Verschiebungen erfolgt.

Die quantitativen Ergebnisse führen zum Schluss, dass die Desaminierung von Cyclodecylamin teilweise unter 1,5- bzw. 1,6-Hydrid-Verschiebung verläuft.

Die wahrscheinlichen Reaktionsmechanismen für den ungewöhnlichen Reaktionsverlauf werden diskutiert.

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