

offene Formel annehmen, selbst wenn man der Cumarinsäure die ringförmige Struktur  $C_6H_4 \begin{matrix} O-C(OH)_2 \\ \diagup \\ CH:C \end{matrix}$  zuerteilen will, denn wenn man die Cumarinsäure aus ihren Salzen mit Salzsäure freimacht, spaltet sie sofort Wasser ab und geht in das in Soda unlösliche Cumarin über. Danach erscheint es sicher, daß auch die zugrunde liegende *β-Amino-hydro-o-cumarsäure* nicht ringförmig konstituiert ist.

Greifswald, 15. Juni 1909.

### 372. J. v. Braun: Zur Kenntnis der Hofmannschen Aufspaltung cyclischer Basen.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Göttingen.]

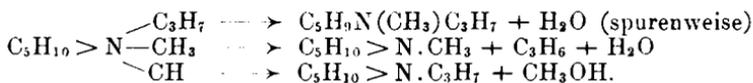
(Eingegangen am 23. Juni 1909.)

Die neuerdings von mir durchgeführte Aufspaltung cyclischer Amine durch Bromcyan<sup>1)</sup> lud zu einem Vergleich mit der bekanntesten und im Gebiet cyclischer *N*-Derivate am meisten bisher angewandten Aufspaltungsmethode, der Hofmannschen Methode der erschöpfenden Alkylierung, ein. Nachdem ich nachgewiesen hatte, daß bei tertiären Basen der Piperidin- und Tetrahydrochinolinreihe dann immer eine Ringöffnung stattfindet, wenn mit dem Stickstoff Äthyl, Propyl, Butyl, die weiteren aliphatischen Homologen, deren Substitutionsprodukte und endlich aromatische Reste, nicht aber Methyl und ungesättigte Reste, verbunden sind, war die Frage von Interesse, bei welchen tertiären Basen  $X \langle \rangle N.R$  der Piperidin- und Tetrahydrochinolinreihe mit verschiedenen Resten *R* man durch Addition von Jodmethyl, Ersatz des Jods gegen Hydroxyl und Destillation der quartären Ammoniumhydroxydverbindung die Umwandlung in ein Produkt mit offenem Bau erzielen kann. Bei einer Durchsicht der Literatur stellte sich bald heraus, daß unsere Kenntnisse in dieser Richtung noch lückenhaft sind: in der Tetrahydrochinolinreihe ist bisher nur die Methylverbindung untersucht worden und zwar mit dem Resultat<sup>2)</sup>, daß sie durch Addition von Jodmethyl, Behandlung mit Silberoxyd und Destillation *N*-Methyltetrahydrochinolin zurückbildet; in der Piperidinreihe dagegen ist festgestellt worden, daß das

<sup>1)</sup> Diese Berichte **40**, 3914 [1907]; **42**, 2035, 2219 [1909].

<sup>2)</sup> Koenigs und Freer, diese Berichte **18**, 2393 [1885].

*N*-Äthyl-) und das *N*-Phenylderivat<sup>2)</sup> gleichfalls keine Aufspaltung erleiden, daß aber das *N*-Methylpiperidin vollständig<sup>1)</sup> und das *N*-Isoamyl- und *N*-Benzylpiperidin<sup>3)</sup> zum allergrößten Teil in Produkte von offenem Bau und der allgemeinen Formel  $\text{CH}_2:\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{N}(\text{R})\text{CH}_3$  [ $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ] übergehen. Um zu einem mehr abgerundeten Überblick zu gelangen, war es daher nötig, einerseits einige Homologe des Methyltetrahydrochinolins in den Kreis der Untersuchung zu ziehen und andererseits die in der Piperidinreihe vorliegende Lücke auszufüllen, d. h. das *N*-Propyl- und das *N*-Butylpiperidin auf ihr Verhalten bei der Hofmannschen Reaktion zu prüfen. In der Tetrahydrochinolinreihe ergab sich dabei das einfache Resultat, daß eine Aufspaltung auch beim Ersatz des Methyls durch homologe Alkylreste nicht erzielt werden kann, daß somit die Bromcyan- und die Halogenphosphor-Methode die einzigen Verfahren darstellen, die in dieser Gruppe von Basen eine Ringöffnung ermöglichen: die erstere beim *N*-Äthyl-, *N*-Propyl- usw. -Tetrahydrochinolin, die letztere beim Tetrahydrochinolin selbst<sup>4)</sup> und bei der Methylverbindung, die durch Bromcyan entmethylt wird<sup>5)</sup>. Verwickelter liegen die Verhältnisse bezüglich der Hofmannschen Reaktion in der Piperidinreihe: Propylpiperidin wird nach der Addition von Jodmethyl nur spurenweise aufgespalten, schließt sich also darin dem Äthylpiperidin an, mit dem Unterschied allerdings, daß es nicht wie dieses reines Methylpiperidin, sondern daneben auch Propylpiperidin liefert.



Butylpiperidin dagegen erleidet zum größten Teil — genau so, wie die Isoamylverbindung — eine Ringöffnung und liefert nur in geringem Betrage tertiäre Piperidinbasen. Im Gegensatz zur Bromcyan-aufspaltung, die mit abnehmender Größe der Reste am Piperidinstickstoff stetig und ohne Umkehrpunkte abnimmt, haben wir es also bei der Hofmannschen Aufspaltung mit einer gewissermaßen periodisch von der Größe der Reste abhängigen Reaktion zu tun. Ihre Richtung erleidet zum ersten Mal einen schroffen Wechsel beim Übergang vom Methylpiperidin zum Äthylpiperidin, zum zweiten Mal ändert sie sich (weniger schroff) beim Übergang von Propyl- zu Butylpiperidin und zum dritten Mal erfährt sie eine Umkehrung, wenn man von

<sup>1)</sup> Hofmann, diese Berichte **14**, 660 [1881].

<sup>2)</sup> Braun, diese Berichte **40**, 3921 [1907].

<sup>3)</sup> Schotten, diese Berichte **15**, 421 [1882].

<sup>4)</sup> Diese Berichte **37**, 2915 [1904].    <sup>5)</sup> Diese Berichte **42**, 2227 [1909].

höheren Fettresten (Amyl, Benzyl) zu aromatischen Resten übergeht. Die Verhältnisse liegen so eigenartig und überraschend, daß sie auch zu einem Studium an Basen einladen, die den Piperidinen mehr oder weniger verwandt sind (wie z. B. die tertiären Pyrrolidine, Pipecoline, Morpholine usw.) und sie sollen daher Hand in Hand mit der Bromcyanaufspaltung dieser Basen untersucht werden. Einstweilen läßt sich für die Tatsache, daß sich die Richtung der Hofmannschen Reaktion so un stetig von Alkylrest zu Alkylrest ändert, noch keine einigermaßen plausible Erklärung geben.

*N*-Propyl-piperidin,  $C_5H_{10} > N.C_3H_7$ .

Das Jodmethylat des Propylpiperidins bildet sich aus den Komponenten unter ziemlicher Erwärmung, so daß man bei Verarbeitung größerer Mengen mit einiger Vorsicht verfahren muß; das Produkt ist nicht merklich hygroskopisch, in kaltem Alkohol nicht ganz leicht löslich und schmilzt bei 181—182°.

0.2012 g Stbst.: 0.1750 g AgJ.

$C_5H_{10}N.C_3H_7.CH_3J$ . Ber. J 47.20. Gef. J 47.00.

Wenn man die nach der Umsetzung des Jodids mit Silberoxyd resultierende klare Lösung erst auf dem Wasserbade konzentriert und dann aus einem Fraktionierkolben destilliert, so verflüchtigt sich, indem ein brennbares Gas (Propylen) entweicht, ein Basengemenge, das zur Hälfte aus *N*-Methylpiperidin besteht; wenn man zum Destillat Alkali zusetzt, mit Äther ausschüttelt, trocknet und den Äther abdestilliert, so verflüchtigt sich die Hauptmenge des Methylpiperidins bereits mit dem Äther. Ein kleiner Teil geht beim Fraktionieren des wasserhellen, basischen Rückstandes bei 100—130° über (Fraktion A), dann steigt die Temperatur schnell bis über 151° und es destilliert bei 159—163° eine zweite Fraktion (B) über; der kleine, dann noch zurückbleibende Rückstand verflüchtigt sich unter andauernder Temperatursteigerung bis gegen 168° (Fraktion C).

Zum Nachweis des Methylpiperidins vereinigt man Fraktion A mit dem ätherischen Destillat und setzt Jodmethyl zu. Das allmählich zur Abscheidung gelangende quartäre Jodid, welches etwas über 50 % des angewandten Propylpiperidins entspricht, erweist sich als das in Alkohol schwer lösliche Dimethyl-piperidiniumjodid.

0.2040 g Stbst.: 0.1980 g AgJ.

$C_5H_{13} > N.CH_3.CH_3J$ . Ber. J 52.70. Gef. J 52.45.

Fraktion B, welche ca. 35 % des Propylpiperidins ausmacht, besteht, wie schon aus dem Siedepunkt und Geruch geschlossen werden kann, aus fast reinem Propylpiperidin; daß ihr nur ganz geringe Mengen der ungesättigten offenen Base  $C_5H_9.N(CH_3)C_3H_7$  beigemischt

sein können, wird erstens durch recht scharf stimmende Analysenresultate, viel prägnanter aber (bei der geringen Differenz in der Zusammensetzung der beiden Basen) mit Hilfe des Jodmethylats erwiesen. Dieses ergab, nachdem es bloß mit Äther aus der alkoholischen Lösung gefällt worden war, einen dem Jodmethylat des Propylpiperidins sehr nahe kommenden Gehalt an Jod:

0.2258 g Sbst.: 0.1947 g AgJ.

$C_5H_{10}N.C_3H_7.CH_3J$ . Ber. J 47.21. Gef. J 46.60.  
 $C_5H_9.N(CH_3).C_3H_7.CH_3J$ . » » 44.87.

war kaum hygroskopisch (vergl. weiter unten) und schmolz nur wenig unterhalb von  $180^\circ$ .

Etwas reichlicher ist die ungesättigte Base, deren Siedepunkt bei ca.  $174^\circ$  zu erwarten ist<sup>1)</sup>, in der geringen Fraktion C vom Sdp.  $163-168^\circ$  enthalten, indessen ist auch hier ihre Menge so unbedeutend, daß eine Isolierung der Verbindung ganz aussichtslos erscheint. Eine mit besonderer Sorgfalt durchgeführte Stickstoffbestimmung der höher siedenden Anteile der Fraktion ergab:

0.2184 g Sbst.: 21.7 ccm N ( $25^\circ$ , 744 mm).

$C_5H_{10} > N.C_3H_7$ . Ber. N 11.02. Gef. N 10.84.  
 $C_5H_9.N(CH_3).C_3H_7$ . » » 9.93.

Mit Jodmethyl lieferte die Fraktion ein ganz unscharf zwischen  $100$  und  $160^\circ$  schmelzendes Jodmethylat und erst bei Anwendung von ca. 20 g Propylpiperidin als Ausgangsmaterial gelang es, aus den letzten Tropfen der Fraktion C ein Jodmethylat zu erhalten, das sowohl durch seine Hygroskopizität und niedrigen Schmelzpunkt ( $110^\circ$ )<sup>2)</sup>, als auch durch seinen Jodgehalt als Derivat der reinen offenen Base angesprochen werden kann.

0.2036 g Sbst.: 0.1685 g AgJ.

$C_5H_9.N(CH_3).C_3H_7.CH_3J$ . Ber. J 44.87. Gef. J 44.71.  
 $C_5H_{10}N.C_3H_7.CH_3J$ . » » 47.21.

#### N-Butyl-piperidin, $C_5H_{10}N.C_4H_9$ .

Das Jodmethylat des Butylpiperidins bildet sich weniger energisch als das der Propylverbindung, ist in Alkohol etwas leichter löslich, nicht hygroskopisch und schmilzt bei  $198^\circ$ .

0.1828 g Sbst.: 0.1512 g AgJ.

$C_5H_{10}NC_4H_9.CH_3J$ . Ber. J 44.87. Gef. J 44.67.

<sup>1)</sup>  $C_5H_9.N(CH_3).C_5H_{11}$  siedet bei  $190-193^\circ$ ,  $C_5H_9.N(CH_3).C_4H_9$  bei  $183-184^\circ$ .

<sup>2)</sup> Vergl. weiter unten das Jodmethylat des Pentenyl-butyl-methylamins.

Wenn man die Verbindung entjodet und weiter wie beim Propylpiperidin verfährt, so erhält man 1. ein ätherisches Destillat, in dem kleine Mengen Methylpiperidin enthalten sind, 2. eine ganz geringe Fraktion etwas oberhalb von 100°, 3. eine ebenfalls geringe Fraktion bei 165—180° und 4. als Hauptfraktion (etwas über 60% des angewandten Propylpiperidins) eine bei 183—184° destillierende Base, die sich als reines Aufspaltungsprodukt erweist.

0.1454 g Sbst.: 0.4145 g CO<sub>2</sub>, 0.1841 g H<sub>2</sub>O. — 0.2173 g Sbst.: 17.5 ccm N (22°, 750 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>.N(CH<sub>3</sub>)C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>. Ber. C 77.42, H 13.60, N 9.03.

Gef. » 77.75, » 14.07, » 9.00.

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N > C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>. Ber. » 76.6, » 13.5, » 9.99.

Die Base unterscheidet sich vom Butylpiperidin durch ihren viel weniger scharfen Geruch und sehr charakteristisch durch die Eigenschaften der Derivate: das Pikrat ist im Gegensatz zum Pikrat des Butylpiperidins in Alkohol so spielend leicht löslich, daß es durch Äther daraus gar nicht gefällt wird (Schmp. 82°); das Platindoppelsalz ist in Wasser schwerer löslich als das Salz des Butylpiperidins und schmilzt bei 137°, das Jodmethylat endlich ist äußerst leicht löslich in Alkohol und außerordentlich hygroskopisch. Es schmilzt unterhalb von 100°, doch ließ sich der Schmelzpunkt wegen der rapiden Anziehung von Feuchtigkeit aus der Luft nicht genau bestimmen.

0.1699 g Sbst.: 0.1345 AgJ.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>.N(CH<sub>3</sub>)C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.CH<sub>3</sub>J. Ber. J 42.76. Gef. J 42.78.

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N.C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.CH<sub>3</sub>J. Ber. J 44.87.

Das neben dem Pentenyl-methyl-butylamin aus Butylpiperidin entstehende Methylpiperidin ließ sich durch Behandlung des ätherischen Destillats und der Fraktion 1 mit Jodmethyl isolieren. Das in einer Menge, welche etwas über 15% der angewandten Butylbase entspricht, sich bildende Jodmethylat konnte leicht als Dimethyl-piperidiniumjodid identifiziert werden.

0.2047 g Sbst.: 0.1970 g AgJ.

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NCH<sub>3</sub>.CH<sub>3</sub>J. Ber. J 52.70. Gef. J 52.40.

Was endlich die Fraktion 165—180° betrifft (welche auch ca. 15% des Ausgangsmaterials ausmacht), so besteht sie zum größeren Teil aus der ungesättigten offenen Base, zum kleineren aus Methylpiperidin, und enthält, wie es scheint nur ganz geringe Mengen von Butylpiperidin. Wenn man sie nämlich in das Pikrat verwandelt, das letztere in Alkohol löst und zur Lösung Äther zusetzt, so wird nur etwa der vierte Teil der gesamten Pikratmenge ausgefällt, während drei Viertel als pikrinsaures Salz des Pentenylbutylmethylamins in

Lösung bleiben. Das gefällte Salz ist in Alkohol in der Kälte sehr schwer löslich, beginnt bei 160° zu erweichen, schmilzt vollständig erst über 200° und ergab bei der Analyse:

0.1692 g Sbst.: 26 ccm N (23°, 740 mm).

$C_5H_{10}N \cdot CH_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. N 17.11. Gef. N 16.84.

$C_3H_7N \cdot C_4H_9 \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. N 15.18.

Man kann demnach sagen, daß das Butylpiperidin nach der Hofmannschen Methode etwa zu  $\frac{1}{5}$  aufgespalten wird und zu etwa  $\frac{1}{3}$  fast reines Methylpiperidin liefert.

#### N-Propyl-tetrahydrochinolin.

Das Jodmethylat des Propyltetrahydrochinolins bildet sich bei gewöhnlicher Temperatur sehr langsam, ziemlich schnell dagegen im Rohr beim Erwärmen auf dem Wasserbade. Es ist in Alkohol ziemlich leicht löslich, erweicht bei ca. 130° und schmilzt bei 135°.

0.2016 g Sbst.: 0.1484 g AgJ.

$\begin{array}{c} (CH_2)_3 \\ \diagup \\ C_6H_4-N \end{array} \cdot C_3H_7 \cdot CH_3J$ . Ber. J 40.06. Gef. J 39.78.

Wenn man es mit Silberoxyd behandelt und die klare Lösung der resultierenden Ammoniumbase destilliert, so erhält man ein basisches Öl, welches in schwefelsaurer Lösung gegen eiskalte verdünnte Permanganatlösung die Beständigkeit der gesättigten Basen zeigt, unter 17 mm Druck zwischen 140 und 150° übergeht und der Analyse zufolge ein Gemenge von Propyl- und Methyltetrahydrochinolin darstellt. Eine quantitative Trennung der beiden tertiären Basen läßt sich dank der Unlöslichkeit des Jodhydrats des Propyltetrahydrochinolins erzielen. Beim Schütteln mit Jodwasserstoffsäure wird die Propylbase vollständig ausgefällt (Schmelzpunkt des Jodhydrats 178°. Ber. J 41.91. Gef. J 42.15), aus dem Filtrat läßt sich das einheitlich siedende Methyltetrahydrochinolin isolieren,

0.2084 g Sbst.: 17.9 ccm N (20.5°, 743 mm).

$\begin{array}{c} (CH_2)_3 \\ \diagup \\ C_6H_4-N \end{array} \cdot CH_3$ . Ber. N 9.52. Gef. N 9.57,

welches durch das Platindoppelsalz, Pikrat und Jodmethylat ohne weiteres charakterisiert werden konnte. Es ist bemerkenswert, daß während beim Methylpropylpiperidiniumhydroxyd Methylpiperidin etwas reichlicher wie Propylpiperidin gebildet wird, in der Tetrahydrochinolinreihe 75% propylierte und nur 25% methylierte Base entstehen.

*N*-Äthyl-tetrahydrochinolin.

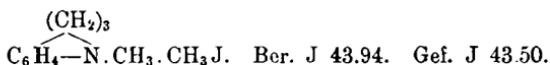
Das bereits bekannte Jodmethylat des Äthyltetrahydrochinolins<sup>1)</sup> liefert bei der Hofmannschen Reaktion gleichfalls keine Spur ungesättigter Base, sondern lediglich ein Gemenge von Methyl- und Äthyltetrahydrochinolin. Der Nachweis der beiden Basen neben einander ist nicht ganz leicht und gelingt nur unter Zuhilfenahme der Jodmethylate, von denen das äthylhaltige in Wasser etwas schwerer löslich ist. Wenn man das Gemenge der Jodmethylate zunächst mit Hilfe von Alkohol-Äther reinigt, dann auf dem Wasserbade in der zur Lösung ausreichenden Menge Wasser löst, erkalten läßt, und mit dem in der Kälte auskrystallisierenden Salz dieselbe Prozedur noch etwa dreimal vornimmt, so erhält man schließlich ein bei 178° — dem Schmelzpunkt des Methyl-äthyl-tetrahydrochinoliniumjodids — schmelzendes Produkt, welches bereits ganz rein ist.

0.2084 g Sbst.: 0.1612 g AgJ.



Zur Isolierung der Dimethylverbindung dunstet man die Filtrate zunächst auf etwa die Hälfte ein, läßt kurze Zeit stehen, filtriert vom abgeschiedenen Salz (A), dunstet wieder auf die Hälfte ein, filtriert nochmals vom Salz A', bringt das letzte Filtrat zur Trockne und krystallisiert den Rückstand A'' aus Alkoholäther um. Während A und A' den Analysen zufolge Gemenge der Methyl-äthyl- und der Dimethylverbindung darstellen, erweist sich A'' als ziemlich reines Dimethyl-tetrahydrochinoliniumjodid (Schmp. 162°).

0.2114 g Sbst.: 0.1699 g AgJ.



Auch hier läßt sich also ein Unterschied gegenüber der Piperidinreihe konstatieren, da das Äthylpiperidin nach der Behandlung mit Jodmethyl sich vollständig in Methylpiperidin überführen läßt.

<sup>1)</sup> Claus und Stegelitz, diese Berichte **17**, 1331 [1884].