

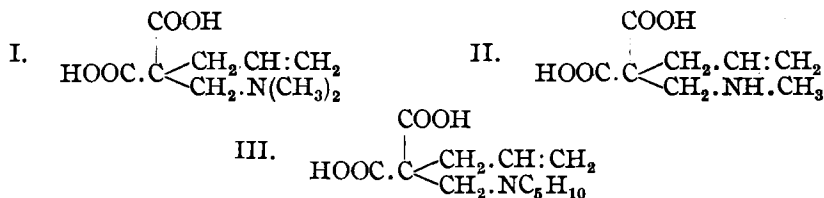
243. C. Mannich und K. Sutter:
Über Lacton-Bildung und intramolekulare Alkylierung¹⁾ bei bromierten
[Amino-methyl]-allyl-malonsäuren.

[Aus d. Pharmazent. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 16. Mai 1925.)

Es ist bekannt, daß bei der Anlagerung von Halogen oder Halogenwasserstoff an ungesättigte Amine unter „intramolekularer Alkylierung“¹⁾ leicht Ringschluß eintritt, sofern die doppelte Bindung zwischen dem 4. und 5. Kohlenstoffatom (vom Stickstoff aus gezählt) sich befindet²⁾. Andererseits ist bekannt, daß γ, δ -ungesättigte Carbonsäuren zwar Brom bzw. Bromwasserstoff addieren, daß die entstehenden halogenierten Säuren (mit Brom am γ -Kohlenstoffatom) aber leicht unter Abspaltung von Bromwasserstoff Lactone liefern³⁾.

Durch eine von C. Mannich und E. Ganz⁴⁾ angegebene Synthese sind nun, von der Allyl-malonsäure aus, ungesättigte Amino-dicarbonensäuren darstellbar, welche einerseits γ, δ -ungesättigte Säuren sind, andererseits die doppelte Bindung zwischen dem 4. und 5. Kohlenstoffatom (vom Stickstoff aus gezählt) besitzen. So ist in der erwähnten Abhandlung die Amino-dicarbonensäure I beschrieben; weitere ähnliche Verbindungen (II und III) konnten durch Einwirkung von Formaldehyd auf saures allyl-malonsaures Methylamin bzw. saures allyl-malonsaures Piperidin nach der gleichen Synthese neu hergestellt werden.



Die bei der Anlagerung von Brom bzw. Bromwasserstoff an die doppelte Bindung dieser Substanzen entstehenden halogenierten Aminosäuren sollten nach dem oben Gesagten unbeständig sein, indem sie entweder unter intramolekularer Alkylierung heterocyclische Verbindungen (Pyrrolidin- oder Piperidin-carbonsäuren) oder aber unter Austritt von Halogenwasserstoff Lactone liefern konnten. Welche von den beiden konkurrierenden Reaktionen tatsächlich eintreten würde, war nicht vorauszusehen. Der Versuch hat dahin entschieden, daß die Lacton-Bildung vor der intramolekularen Alkylierung bevorzugt ist.

I. Anlagerung von Brom.

Die [Dimethylamino-methyl]-allyl-malonsäure (I) nimmt, wenn man sie in wäßriger Lösung mit einer Lösung von Brom in Chloroform schüttelt, glatt 2 Atome Brom auf. Als primäres Produkt ist dabei eine

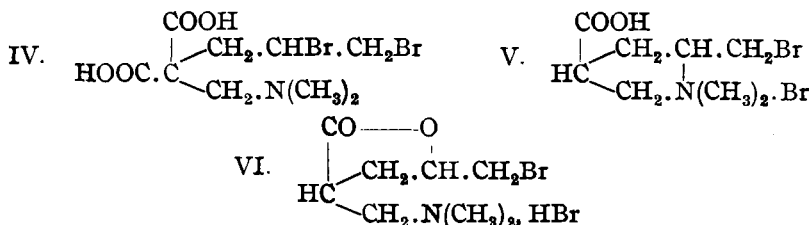
¹⁾ Willstätter, B. **34**, 139 [1901].

²⁾ Roser, B. **19**, 1603 [1886]; Merling, B. **19**, 2629 [1886]; Willstätter, B. **33**, 365 [1900]; Merling, A. **264**, 311 [1891].

³⁾ Hjelt, A. **216**, 52, 61 [1883]; Marburg, A. **294**, 120 [1897].

⁴⁾ B. **55**, 3486 [1922].

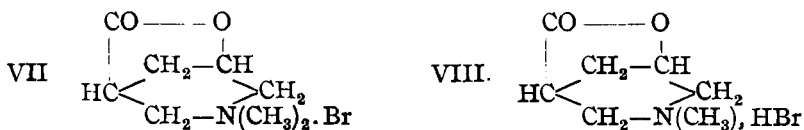
bromierte Säure IV anzunehmen. Freilich gelingt es nicht, diese Säure zu isolieren. Einmal wird bei der Bromierung Kohlendioxyd abgespalten, was bei einem Malonsäure-Derivat nicht überraschend ist. Weiter aber zeigt sich, daß die beim Eindunsten hinterbleibende schön krystallisierende Substanz eines der beiden Bromatome bereits in ionisierter Form enthält. Somit hat das primäre Produkt der Bromierung (IV) bereits eine Veränderung erfahren, und zwar hätte nach den obigen Ausführungen entweder Ringschluß unter intramolekularer Alkylierung oder aber Lacton-Bildung eingetreten sein können, so daß das erhaltene bromwasserstoffsäure Salz die Struktur V oder VI hätte besitzen können. Die Entscheidung ergab sich aus dem



Verhalten gegenüber Alkalien. Aus der wäßrigen Lösung des Salzes schied Kaliumcarbonat ein schweres, bromhaltiges, in Chloroform lösliches Öl von basischen Eigenschaften ab, das allerdings bei langer Berührung mit der alkalischen Flüssigkeit — wie ein Lacton — wieder in Lösung ging. Aus diesem Verhalten ergibt sich, daß die erhaltene Verbindung nicht das Salz einer Aminosäure (V) sein kann, weil dann das Kaliumcarbonat kein basisches Öl hätte ausfällen sollen. Wohl aber steht das Verhalten im Einklang mit der zweiten möglichen Auffassung, daß nämlich das Salz des Lactons einer gebromten Amino-oxy-säure (VI) vorliegt.

Den gleichen Verlauf nimmt die Reaktion, wenn man auf die aus Allylmalonsäure, Formaldehyd und Methylamin bzw. Piperidin neu dargestellten Verbindungen (II und III) Brom einwirken läßt.

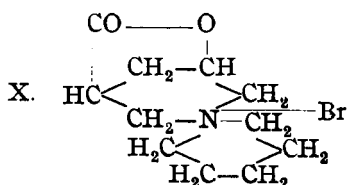
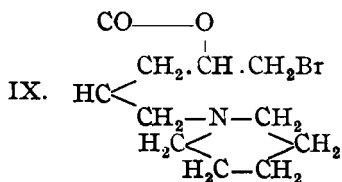
Die Salze dieser Lactone von gebromten Amino-oxy-säuren sind haltbar; dagegen sind die daraus durch Kaliumcarbonat abscheidbaren, bromhaltigen, meist öligen Amino-lactone selbst unbeständig. Das in Chloroform und Äther zunächst lösliche, bromhaltige Öl wandelt sich beim kurzen Stehen in ein in Äther unlösliches, in Wasser lösliches bromwasserstoffsäures Salz um. Die Umlagerung ist derart zu deuten, daß es unter intramolekularer Alkylierung zur Bildung eines Piperidin-Ringes kommt (VII). Im Falle des Dimethylamino-lactons (VI) vollzieht sich der Übergang aus dem bromhaltigen, öligen Lacton in das bromwasserstoffsäure Salz des Piperidin-Derivats VII manchmal in fast quantitativer Ausbeute und in kürzester Zeit.



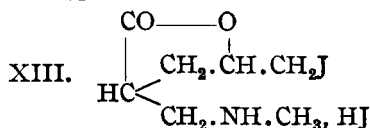
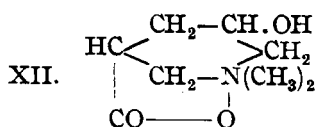
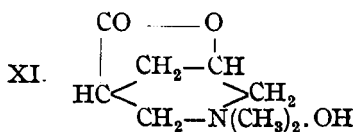
In derselben Weise, wenn auch in viel schlechterer Ausbeute, entsteht aus dem entsprechenden bromhaltigen Methylamino-lacton ein Piperidin-Derivat VIII.

Das aus der [N-Piperidino-methyl]-allyl-malonsäure (III) gewonnene brom-haltige Lacton IX ist hingegen fest und kann bei einiger Vorsicht sogar umkrystallisiert werden. Erwärmt man es jedoch in methyl-alkoholischer Lösung, so tritt auch hier intramolekulare Alkylierung ein, und es bildet sich ein (zweiter) Piperidin-Ring, wobei ein spiran-artiges System X entsteht.

Die Salze dieser Amino-lactone, z. B. VII, leiten sich von der 3-Oxy-piperidin-5-carbonsäure ab. Entzieht man das Halogen durch Schütteln mit Silberoxyd, so entsteht zunächst die freie Piperidiniumbase XI,



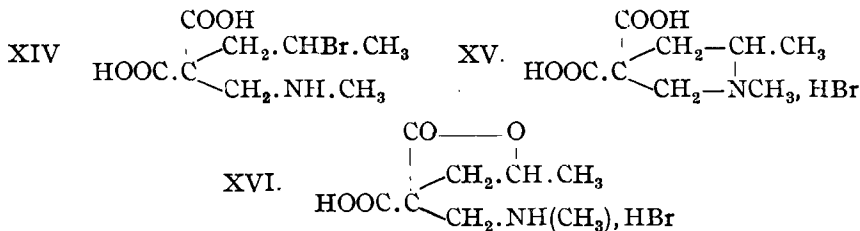
die aber als solche nicht isolierbar ist. Vielmehr tritt infolge der stark basischen Eigenschaften des Piperidiniumhydroxyds „intramolekulare Verseifung“ der Lactongruppe ein, und unter Neutralisation der Carboxylgruppe mit der basischen Gruppe entsteht eine neutrale Substanz, ein Betain XII. Bemerkenswert ist, daß das Betain durch Abdampfen mit Bromwasserstoffsäure sich nicht glatt in das bromwasserstoffsäure Salz des Lactons zurückverwandeln läßt.



Ähnlich, wenn auch weniger glatt als Brom, wirkt Jod auf ungesättigte Aminosäuren des geschilderten Typus ein. Zum Beispiel liefert eine wäßrige Lösung der [Methylamino-methyl]-allyl-malonsäure (II) beim Schütteln mit einer Lösung von Jod in Chloroform das jodwasserstoffsäure Salz des Lactons einer jodhaltigen Amino-oxy-säure XIII.

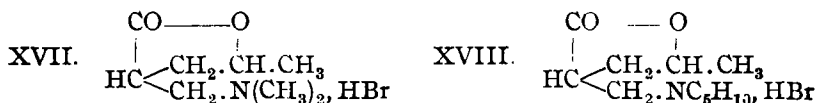
2. Anlagerung von Bromwasserstoff.

Beim Stehenlassen mit konz. Bromwasserstoffsäure lagern die aus Allyl-malonsäure, Formaldehyd und Aminen entstehenden ungesättigten Amino-dicarbonsäuren (I–III) leicht Bromwasserstoff an. Als erstes Produkt der Reaktion sind monobromierte Amino-dicarbonsäuren anzusehen (z. B. XIV). Diese primären Reaktionsprodukte sind aber nicht zu fassen. Beim vorsichtigen Eindunsten krystallisiert zwar eine Substanz aus, deren Bruttoformel dem Anlagerungsprodukt entspricht; indessen ist das Halogen in ionisiertem Zustande vorhanden. Für die Umlagerung des primären Produktes waren wieder zwei verschiedene Richtungen möglich, nämlich intramolekulare Alkylierung unter Bildung eines Pyrrolidin-Körpers (XV) oder aber Lacton-Bildung (XVI).



Die Entscheidung über den Reaktionsverlauf ergibt sich aus folgenden Beobachtungen: Die Substanz spaltet beim Erwärmen — als Malonsäure-Derivat — unter Verlust einer Carboxylgruppe leicht Kohlendioxyd ab. Die wäßrige Lösung des hinterbleibenden bromwasserstoffsauren Salzes scheidet auf Zusatz von Kaliumcarbonat ein dünnes, in Äther lösliches Öl ab, welches beim Eindampfen mit Bromwasserstoffsäure das gleiche Salz zurückliefert. Dieses Verhalten schließt die Annahme aus, daß es sich um das bromwasserstoffsaurer Salz einer Pyrrolidin-carbonsäure (XV) hier handeln könnte. Wohl aber stehen die Eigenschaften in Übereinstimmung mit der zweiten Möglichkeit, daß das Salz des Lactons einer Amino-oxy-säure (XVI) vorliegt.

Ebenso ist der Reaktionsverlauf, wenn man konz. Bromwasserstoffsäure auf [Dimethylamino-methyl]-allyl-malonsäure (I) oder [Piperidino-methyl]-allyl-malonsäure (III) einwirken läßt. Als faßbare Reaktionsprodukte erhält man bromwasserstoffsaurer Salze der Lactone von Amino-oxy-carbonsäuren (XVII und XVIII).



Beschreibung der Versuche.

[Amino-methyl]-allyl-malonsäure, $(\text{HOOC})_2\text{C}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$.

2.88 g Allyl-malonsäure (0.02 Mol.) wurden unter Kühlung mit Eis mit konz. Ammoniak neutralisiert und dann die gleiche Menge Allyl-malonsäure nochmals zugegeben. Sobald vollständige Lösung der Säure erfolgt war, wurden 3.7 ccm 32-proz. Formaldehyd-Lösung (0.04 Mol.) hinzugefügt. Aus der kühl gehaltenen Lösung schied sich nach 2 Tagen eine derbe Krystallmasse ab, die aus verd. Alkohol umkrystallisiert wurde. Ausbeute 2.7 g. Die Verbindung schmilzt bei 138° unter Aufschäumen. Sie ist leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, unlöslich in Aceton. Die wäßrige Lösung reagiert sauer und entwickelt beim Kochen basische Dämpfe.

0.1666 g Sbst.: 0.2970 g CO_2 , 0.0925 g H_2O . — 0.1341 g Sbst.: 9.4 ccm N (20°, 757 mm).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 48.55, H 6.35, N 8.09. Gef. C 48.6, H 6.2, N 8.1.

[Methylamino-methyl]-allyl-malonsäure (II).

2.16 g Allyl-malonsäure (0.015 Mol.) werden in 3 ccm Wasser gelöst und die Lösung nach Neutralisation mit 40-proz. Methylamin-Lösung nochmals mit 2.16 g Allyl-malonsäure versetzt. Nach vollständiger Lösung der Säure erfolgt Zusatz von 2.8 ccm 32-proz. Formaldehyd-Lösung

(0.03 Mol.). Der ganze Vorgang erfolgt unter Eiskühlung. Beim Stehen in der Kältemischung beginnt das Reaktionsgemisch nach einiger Zeit Krystalle abzuscheiden und geht allmählich in eine dicke Krystallmasse über. Das am andern Tage abgesaugte Reaktionsprodukt wird aus verd. Alkohol umkrystallisiert; längeres Erwärmen ist dabei zu vermeiden. Ausbeute 5 g. Die Aminosäure schmilzt gegen 134° unter plötzlichem Aufschäumen. Sie ist in heißem Wasser im Verhältnis 1:30, in kaltem Wasser sehr schwer löslich. Beim Erkalten der warmen Lösung krystallisiert sie in prachtvollen glänzenden Krystallen mit wohlausegebildeten Flächen. Beim Kochen mit Natronlauge entwickelt sie basische Dämpfe.

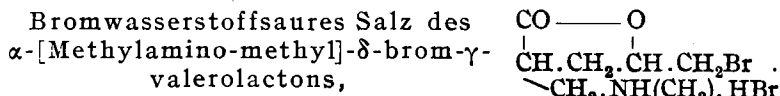
0.1506 g Sbst.: 0.2832 g CO₂, 0.0918 g H₂O. — 0.1672 g Sbst.: 11.3 ccm N (20°, 744 mm).

C₈H₁₃O₄N. Ber. C 51.45, H 6.95, N 7.48. Gef. C 51.3, H 6.8, N 7.7.

N-Benzoylverbindung: Sie läßt sich nach der Methode von Schotten-Baumann darstellen. Nach Verschwinden des Geruchs nach Benzoylchlorid fällt Salzsäure aus der klaren Lösung die Benzoylverbindung im Gemisch mit Benzoesäure aus. Die Trennung erfolgt durch kalten Äther, in dem die Benzoylverbindung unlöslich ist. Sie schmilzt unter Aufschäumen bei 132°.

0.1528 g Sbst.: 0.3471 g CO₂, 0.0825 g H₂O. — 0.1531 g Sbst.: 6.6 ccm N (20°, 758 mm).

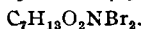
C₁₆H₁₇O₅N. Ber. C 61.85, H 5.84, N 4.81. Gef. C 62.0, H 6.0, N 5.0.



Zu 40 g [Methylamino-methyl]-allyl-malonsäure (II), die mit 300 ccm Wasser angeschüttelt sind, wird eine 10-proz. Lösung von Brom in Chloroform unter kräftigem Umschütteln allmählich zugetropft, bis eine gelbe Farbe der Lösung gerade bestehen bleibt. Dazu werden 2 Atome Brom verbraucht. In dem Maße, wie die Bromlösung zugegeben wird, geht die Aminosäure in Lösung. Die Reaktion vollzieht sich unter Kohlensäure-Abspaltung. Während das von der wäßrigen Schicht getrennte Chloroform beim Abdestillieren kaum einen Rückstand hinterläßt, krystallisiert beim Einengen der wäßrigen Lösung eine derbe Krystallmasse aus. Die von der Mutterlauge getrennte, erste reichliche Krystallisation wird durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol in dicken, sternförmig gruppierten Nadeln vom Schmp. 135° erhalten. Aus der Mutterlauge konnte nach längerem Stehen eine zweite Krystallisation gewonnen werden. Diese stellte nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol Drusen dar, die den Schmp. 108—110° besaßen. Die Vermutung, daß ein zweiter Körper vorlag (wegen der zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome wären zwei Racemformen möglich), wurde jedoch nicht bestätigt. Denn durch wiederholtes Umkrystallisieren, bei dem keine beträchtlichen Verluste eintraten, nahm die Substanz die Krystallform der zuerst erhaltenen Krystallisation an; ebenso ließ sich der Schmelzpunkt bis zu 132° steigern. Die Gesamtausbeute betrug 45 g = 69% der Theorie.

Das Salz löst sich leicht in Wasser, schwer in absol. Alkohol; in Aceton und Chloroform ist es unlöslich. Die wäßrige Lösung scheidet auf Zusatz von Natronlauge oder Kaliumcarbonat ein Öl ab, das sich aber nach einiger Zeit auflöst.

0.1497 g Sbst.: 0.1524 g CO₂, 0.0581 g H₂O. — 0.1276 g Sbst.: 0.1291 g CO₂, 0.0475 g H₂O. — 0.2055 g Sbst.: 8.4 ccm N (22°, 757 mm). — 0.2024 g Sbst.: 8.4 ccm N (19°, 753 mm). — 0.2006 g Sbst.: 6.6 ccm n/10-AgNO₃. — 0.1203 g Sbst.: 4.0 ccm n/10-AgNO₃. — 0.1469 g Sbst.: 0.1824 g AgBr (nach Carius).



Ber. C 27.72, H 4.29, N 4.62, Br-Ion 26.37, Gesamt-Br 57.75.

Gef. „ 27.8, 27.6, „ 4.3, 4.2, „ 4.7, 4.8, „ 26.3, 26.6, „ 52.8.

N-Benzoylverbindung: 1.5 g bromwasserstoffsäures Salz und 2 g Natriumbicarbonat werden in 20 ccm Wasser gelöst, 1.3 g Benzoylchlorid zugegeben und die Mischung geschüttelt. Dabei scheidet sich eine zähe Masse ab, die beim Stehen bis zum anderen Tag fest wird. Der in kaltem Äther unlösliche Teil des Reaktionsproduktes wird durch Lösen in Alkohol und Zusatz von Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0.8 g. Die Benzoylverbindung bildet Prismen vom Schmp. 82°. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Benzol.

0.1340 g Sbst.: 0.0769 g AgBr. — 0.1519 g Sbst.: 5.8 ccm N (21°, 763 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NBr}$. Ber. Br 24.53, N 4.29. Gef. Br 24.4, N 4.4.

Bromwasserstoffsäures Salz des Lactons der 1-Methyl-3-oxy-piperidin-5-carbonsäure (VIII).

Zu einer Lösung von 4 g des vorstehend beschriebenen bromwasserstoffsäuren Salzes in 12 ccm Wasser werden 5 g festes Kaliumcarbonat unter Umrühren zugegeben. Das sich abscheidende schwere Öl wird sofort mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung liefert nach dem Verdunsten ein leichtflüssiges, alkalisch reagierendes Öl (2.55 g), das im Verlauf von mehreren Stunden Krystalle abzuscheiden beginnt, aber selbst nach wochenlangem Stehen nicht vollständig krystallinisch wird. Die Masse wird zur Entfernung des beigemengten Öls mit 2.5 ccm absol. Alkohol verrührt; die ungelöst bleibenden Krystalle können aus heißem Methylalkohol umkrystallisiert werden. Die Ausbeute läßt zu wünschen übrig.

Der Körper stellt derbe Krystalle vom Zers.-Pkt. 251° dar. Er löst sich leicht in Wasser, kaum in absol. Alkohol. Die wäßrige Lösung reagiert sauer. Seine konz. wäßrige Lösung scheidet nach Zusatz von 50-proz. Kalilauge ein Öl ab, das nach kurzer Zeit wieder in Lösung geht.

0.1165 g Sbst.: 0.1618 g CO₂, 0.0604 g H₂O. — 0.1129 g Sbst.: 0.0955 g AgBr.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NBr}$. Ber. C 37.83, H 5.4, Br 36.03. Gef. C 37.9, H 5.8, Br 36.0.

Jodwasserstoffsäures Salz des α -[Methylamino-methyl]- δ -jod- γ -valerolactons (XIII).

3 g [Methylamino-methyl]-allyl-malonsäure (II) werden mit 80 ccm Wasser angerieben und dann mit einer 4-proz. Lösung von Jod in Chloroform unter kräftigem Umschütteln nach und nach versetzt, bis 2 Atome Jod zugegeben sind und sich beide Schichten schwach gefärbt zeigen. Während der Jodierung wird Kohlensäure abgespalten. Nach jeder Zugabe von Jodlösung bildet sich beim Schütteln ein dunkelbraunes, zähes Produkt. Die von der Chloroform-Schicht und der zähen Masse abgetrennte wäßrige Lösung liefert beim Eindunsten das krystalline Rohprodukt, das aus absol. Alkohol oder Eisessig in sternförmig angeordneten, feinen Nadeln rein erhalten wird. Die Substanz schmilzt bei 137° unter Braunfärbung. Sie löst sich leicht in Wasser, schwer in absol. Alkohol, Eisessig und Aceton. Ihre wäßrige Lösung reagiert sauer und scheidet nach Zusatz von Kaliumcarbonat die freie Base ab.

0.1460 g Sbst.: 0.1123 g CO₂, 0.0414 g H₂O. — 0.2130 g Sbst.: 6.7 ccm N (22°, 755 mm). — 0.1209 g Sbst.: 3.05 ccm n/10-AgNO₃. — 0.1205 g Sbst.: 0.1423 g AgJ (nach Carius).

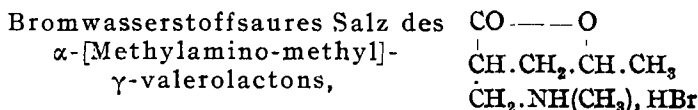
C₇H₁₃O₂NJ₂. Ber. C 21.15, H 3.27, N 3.52, J-Ion 31.96, Gesamt-J 63.93.
Gef. „ 21.0, „ 3.2, „ 3.6, „ 32.0, „ 63.8.

Bromwasserstoffsäures Salz der α-[Methylamino-methyl]-
γ-valerolacton-α-carbonsäure (XVI).

10 g [Methylamino-methyl]-allyl-malonsäure (II) löst man in 50 ccm einer ca. 60-proz. Bromwasserstoffsäure und läßt verschlossen 3 Tage stehen. Die Flüssigkeit wird dann bei etwa 30° durch Überblasen eines Luft-Stromes bis auf die Hälfte ihres Volumens eingengt. Aus der konz. Flüssigkeit krystallisiert der Körper in sternförmig geordneten Nadeln, die aus Methylalkohol unter Äther-Zusatz umkrystallisiert werden. Ausbeute 9 g gleich 64% der Theorie. Die Verbindung schmilzt bei 118° unter Zersetzung. Sie ist schwer löslich in Aceton, leicht in Alkohol und Methylalkohol. Ihre Reaktion ist sauer.

0.1310 g Sbst.: 0.0914 g AgBr. — 0.1300 g Sbst.: 6.2 ccm N (23°, 748 mm).
C₈H₁₄O₄NBr. Ber. Br 29.81, N 5.22. Gef. Br 29.7, N 5.4.

Die Mutterlauge liefert, allerdings in geringer Ausbeute, nach dem Einengen im Vakuum-Exsiccator über gebranntem Kalk eine weitere Krystallisation, aus der durch Umkrystallisieren aus Alkohol ein zweiter Körper in Form glänzender Blättchen vom Schmp. 139–140° erhalten wurde. Er erwies sich als identisch mit nachstehender Verbindung.



5 g des vorstehend beschriebenen bromwasserstoffsäuren Salzes XVI werden im Aluminiumblock so lange auf 140–150° erhitzt, bis sich keine Kohlensäure mehr entwickelt. Der erhaltene flüssige Rückstand krystallisiert rasch beim Erkalten in rosettenförmig angeordneten Nadeln. Der Gewichtsverlust beträgt 0.72 g, was nicht ganz — theoretisch 0.82 g — dem Verlust der Carboxylgruppe entspricht. Der Körper krystallisiert aus absol. Alkohol in glänzenden Blättchen und besitzt in reiner Form den Schmp. 139 bis 140°. Ausbeute 3.2 g, gleich 78% d. Th.

Die Substanz löst sich leicht in Wasser, schwer in absol. Alkohol; in Aceton ist sie unlöslich. Kaliumcarbonat scheidet aus der wäßrigen Lösung das freie Lacton als leichtflüssiges Öl ab, das beim Eindampfen mit Bromwasserstoffsäure das Ausgangsmaterial zurückliefert.

0.1241 g Sbst.: 0.1702 g CO₂, 0.0691 g H₂O. — 0.1340 g Sbst.: 0.1121 g AgBr.
C₇H₁₄O₂NBr. Ber. C 37.5, H 6.25, Br 35.71. Gef. C 37.4, H 6.2, Br 35.6.

N-Benzoylverbindung: Eine Lösung von 1.5 g bromwasserstoffsäurem Salz und 2 g Natriumbicarbonat in 30 ccm Wasser wird allmählich unter Umschütteln mit 1.5 g Benzoylchlorid versetzt. Dabei sondert sich eine weiße, zähe Masse ab, die durch Zutropfen von konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion noch vermehrt wird und dann nach mehreren Stunden erstarrt. Der in Äther unlösliche Anteil des Produktes krystallisiert aus heißem Wasser in derben, flachen Krystallen vom Schmp. 127°. Ausbeute 1.2 g. Die Substanz löst sich mit neutraler Reaktion schwer in Wasser, leicht in Alkohol und Chloroform.

0.1733 g Sbst.: 0.4314 g CO₂, 0.1096 g H₂O. — 0.1716 g Sbst.: 8.7 ccm N (18°, 752 mm).

C₁₄H₁₇O₃N. Ber. C 68.01, H 6.88, N 5.66. Gef. C 67.9, H 7.1, N 5.9.

Bromwasserstoffsäures Salz des α -[Dimethylamino-methyl]- δ -brom- γ -valerolactons (VI).

Zu einer Lösung von 5 g [Dimethylamino-methyl]-allyl-malonsäure (I)⁵⁾ in 30 ccm Wasser wird eine 10-proz. Lösung von Brom in Chloroform unter kräftigem Umschütteln so lange zugetropft, bis eine schwach gelbe Färbung in der wäßrigen Schicht bestehen bleibt. Es werden dabei 40 ccm der Bromlösung verbraucht, was einer Addition von 2 Atomen Brom entspricht. Die Brom-Anlagerung vollzieht sich unter Kohlensäure-Abspaltung, die gegen Ende der Reaktion besonders stark auftritt. Das Chloroform hinterläßt nach dem Abdunsten nur einen geringen Rückstand. Dagegen krystallisiert aus der wäßrigen Lösung nach dem Einengen das Bromierungsprodukt in derben, nadelförmigen Krystallen, die aus Methylalkohol rein erhalten werden. Ausbeute 6 g = 76% d. Th. Der Körper schmilzt bei 196° unter schwacher Gelbfärbung. Er ist in Methylalkohol und in Wasser (1:5) löslich; in absol. Alkohol ist er sehr schwer, in Aceton kaum löslich. Seine wäßrige Lösung scheidet mit Kaliumcarbonat ein Öl ab, das sich in Berührung mit der alkalischen Flüssigkeit allmählich auflöst, und das, mit Chloroform aufgenommen, sich in nachstehendes Piperidin-Derivat umlagert.

0.1742 g Sbst.: 0.1923 g CO₂, 0.0730 g H₂O. — 0.1226 g Sbst.: 3.85 ccm *n*/₁₀-AgNO₃. — 0.1414 g Sbst.: 0.1679 g AgBr (nach Carius).

C₈H₁₅O₂NBr₂. Ber. C 30.28, H 4.73, Br-Ion 25.23, Gesamt-Br 50.47.

Gef. „ 30.1, „ 4.7, „ 25.1, „ 50.4.

Lacton des 3-Oxy-5-carboxy-*N*-dimethyl-piperidiniumbromids (VII).

Wird die Lösung von 5 g des vorstehend beschriebenen Salzes in 20 ccm Wasser unter Verrühren mit 20 g Kaliumcarbonat versetzt, so scheidet sich ein schweres Öl ab, das sich am Boden der Flüssigkeit ansammelt. Das Öl wird sofort in Chloroform aufgenommen. Beim Verdunsten des Chloroforms hinterbleibt nicht das ursprüngliche Öl, sondern bereits dessen Umlagerungsprodukt als krystalline, in Wasser leicht lösliche Masse. Durch Lösen der völlig trockenen Substanz in Methylalkohol und Zugabe von Äther läßt sich der Körper in sternförmig angeordneten, derben Nadeln erhalten. Ausbeute wechselnd, bis 95% d. Th. Die Verbindung zersetzt sich bei 201°. Sie ist leicht löslich in Wasser und Methylalkohol, schwer in absol. Alkohol, unlöslich in Aceton.

0.1268 g Sbst.: 0.1895 g CO₂, 0.0660 g H₂O. — 0.1226 g Sbst.: 5.2 ccm *n*/₁₀-AgNO₃.

C₈H₁₄O₂NBr. Ber. C 40.67, H 5.93, Br 33.89. Gef. C 40.8, H 5.8, Br 33.9.

Betain der 3-Oxy-*N*-dimethyl-piperidiniumhydroxyd-5-carbonsäure (XII).

Eine Lösung von 2.5 g der vorstehend beschriebenen Verbindung in 15 ccm Wasser wurde durch allmähliches Zugeben von etwas mehr als der berechneten Menge frisch gefälltem Silberoxyd unter Umschütteln von Brom-Ion befreit. Darauf wurde in das Filtrat kurze Zeit Schwefelwasserstoff ein-

⁵⁾ B. 55, 3493 [1922].

geleitet, um gelöstes Silber abzuscheiden. Die erhaltene kolloide Lösung von Silbersulfid wurde mit Tierkohle einige Zeit erwärmt, die Tierkohle abfiltriert und das klare, farblose Filtrat langsam zur Trockne eingedampft. Der bald krystallisierende Rückstand lieferte nach dem Umkrystallisieren aus wasserhaltigem Methylalkohol unter Zusatz von Äther den reinen Körper. Er bildet glänzende Blättchen, die sich zwischen 260 und 285° unter Braunfärbung zersetzen, wobei eine farblose Flüssigkeit in den oberen Teil des Schmelzpunktröhrchens destilliert. Die Substanz löst sich sehr leicht in Wasser, gut in Methylalkohol, schwer in absol. Alkohol. Die wäßrige Lösung reagiert neutral. Das Betain liefert beim Eindampfen mit Bromwasserstoffsäure eine krystallisierte Substanz, die aber nicht identisch ist mit dem als Ausgangsmaterial verwendeten Salz.

0.1207 g Sbst.: 0.2461 g CO₂, 0.0925 g H₂O. — 0.1297 g Sbst.: 9.3 ccm N (24°, 758 mm).

C₈H₁₆O₃N. Ber. C 55.49, H 8.66, N 8.09. Gef. C 55.6, H 8.6, N 8.2.

Bromwasserstoffsäures Salz des α-[Dimethylamino-methyl]-γ-valerolactons (XVII).

Die Lösung von 6 g [Dimethylamino-methyl]-allyl-malonsäure (I) in 20 ccm Bromwasserstoffsäure von 60% wird nach 2-tägigem Stehen bei etwa 50° eingengt. Da hierbei Kohlensäure-Entwicklung stattfindet, wird diese durch längeres Erwärmen noch vervollständigt. Die aus der eingengten, konz. Lösung sich abscheidenden Krystalle werden durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol rein erhalten. Die derben Krystalle schmelzen bei etwa 208° zu einer gelblichen Flüssigkeit zusammen. In Wasser löst sich der Körper spielend; in absol. Alkohol ist er kaum löslich, in Aceton unlöslich.

0.1327 g Sbst.: 0.1957 g CO₂, 0.0783 g H₂O. — 0.1338 g Sbst.: 0.1052 g AgBr. C₈H₁₆O₃NBr. Ber. C 40.33, H 6.72, Br 33.61. Gef. C 40.2, H 6.6, Br 33.4.

Versetzt man die Lösung von 1 g Salz in 2 ccm Wasser unter Kühlung mit 1 g Kaliumcarbonat, so scheidet sich die freie Lacton-Base als Öl ab, das in Äther aufgenommen wird. Beim Verdunsten hinterbleibt sie als dünnflüssiges Öl.

Jodmethylat: Es scheidet sich quantitativ ab, wenn man zu einer Lösung von 0.5 g Base in 1.5 ccm absol. Alkohol unter Kühlung 1 g Methyljodid setzt und das Gemisch bis zum anderen Tag im Dunkeln stehen läßt. Feine, seidenglänzende Nadeln (aus Methylalkohol), die bei 224° unter Braunfärbung schmelzen. Die wäßrige Lösung gibt mit Kaliumcarbonat keine Abscheidung. Die gleiche Verbindung läßt sich auch aus dem oben beschriebenen α-[Methylamino-methyl]-γ-valerolacton quantitativ gewinnen, wenn man dieses in wenig Alkohol mit Methyljodid stehen läßt.

[Piperidino-methyl]-allyl-malonsäure (III).

Die Lösung von 2.88 g Allyl-malonsäure (0.02 Mol.) in 2 ccm Wasser wird unter Eiskühlung mit Piperidin neutralisiert; alsdann fügt man nochmals die gleiche Menge Allyl-malonsäure zu. Nach vollständiger Lösung der Säure wird die in einer Kältemischung gekühlte Flüssigkeit mit 4 ccm einer 30-proz. Formaldehyd-Lösung (0.04 Mol.) versetzt. Am nächsten Tage saugt man die ausgeschiedene Krystallmasse ab und gewinnt das Kondensationsprodukt durch Digerieren mit wenig Wasser in genügend reiner Form. Ausbeute 7 g = 72% d. Th. Umkrystallisieren aus heißem Wasser ist nicht zu empfehlen, da leicht Kohlensäure-Abspaltung eintritt. Die Aminosäure

ist schwer löslich in Wasser, unlöslich in Methylalkohol, Alkohol und Aceton. Sie zersetzt sich bei 122° unter Aufschäumen.

0.1389 g Sbst.: 0.3047 g CO₂, 0.0961 g H₂O. — 0.2044 g Sbst.: 10.3 ccm N (19°, 754 mm).

C₁₂H₁₉O₄N. Ber. C 59.75, H 7.88, N 5.80. Gef. C 59.8, H 7.7, N 5.8.

α-[Piperidino-methyl]-δ-brom-γ-valerolacton (IX).

Eine Suspension von 4.8 g [Piperidino-methyl]-allyl-malonsäure (III) in 100 ccm Wasser wird unter Umschütteln nach und nach mit einer 10-proz. Lösung von Brom in Chloroform versetzt, bis sich die Bromfarbe dauernd in der wäßrigen Schicht erkennen läßt. Der jeweilige Zusatz von Bromlösung erfolgt immer erst dann, nachdem das zuerst zugegebene Brom vollständig verschwunden ist. In dem Maße, wie die Bromierung fortschreitet, geht die Aminosäure in Lösung; gleichzeitig erfolgt Kohlensäure-Abspaltung. Beim Einengen der wäßrigen Lösung scheidet sich das bromwasserstoffsäure Salz in Form einer Krystallmasse aus, die durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol in feinen Nadeln erhalten wird. Ausbeute 5.1 g = 71% d. Th. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, löslich in Methylalkohol, unlöslich in absol. Alkohol. Ihre Reaktion gegen Lackmus ist sauer. Sie schmilzt bei 206° unter Braunfärbung.

0.1710 g Sbst.: 0.2320 g CO₂, 0.0809 g H₂O. — 0.1206 g Sbst.: 3.35 ccm n₁₀-AgNO₃. — 0.1440 g Sbst.: 0.1516 g AgBr.

C₁₁H₁₉O₂NBr₂. Ber. C 36.97, H 5.32, Br-Ion 22.40, Gesamt-Br 44.81.
Gef. „ 37.0, „ 5.3, „ 22.2, „ 44.8.

Die freie brom-haltige Lacton-Base konnte erhalten werden, indem eine Lösung von 5 g Salz in 20 ccm Wasser mit 10 g Kaliumcarbonat unter Verrühren versetzt wurde. Dabei schied sich die freie Base als Öl ab. Dieses wurde sofort mit Chloroform aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterblieb die freie Base als schwach gelb gefärbtes Öl, das schon nach kurzer Zeit Krystalle abzuschneiden begann und schließlich vollständig krystallinisch erstarrte. Der Körper wurde durch Umkrystallisieren aus wenig Methylalkohol (1:1/2), wobei auf kurzes Erwärmen und rasches Abkühlen der Lösung geachtet wurde, gereinigt und so in glänzenden Blättchen vom Schmp. 56° erhalten. Ausbeute 3.2 g = 83% d. Th. Das Umkrystallisieren muß rasch erfolgen, da leicht Umlagerung der bromhaltigen Base in das nachstehend beschriebene bromwasserstoffsäure Salz einer brom-freien Base erfolgt.

0.1356 g Sbst.: 0.2371 g CO₂, 0.0798 g H₂O. — 0.1212 g Sbst.: 0.0821 g AgBr. C₁₁H₁₈O₂NBr. Ber. C 47.82, H 6.52, Br 28.98. Gef. C 47.7, H 6.6, Br 28.8.

3-Oxy-5-carboxy-spiro-di-1, 1'-piperidiniumbromid (X).

Zur Darstellung dieser Verbindung wird die Lösung von 5 g α-[Piperidino-methyl]-δ-brom-γ-valerolacton in 5 ccm Methylalkohol 2 Stdn. erhitzt. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich die Substanz in fast quantitativer Ausbeute ab. Durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol erhält man feine Nadeln, die sich bei 218° zersetzen. Sie sind leicht löslich in Wasser und Methylalkohol, schwer in absol. Alkohol.

0.1277 g Sbst.: 0.2230 g CO₂, 0.0754 g H₂O. — 0.1196 g Sbst.: 4.35 ccm n₁₀-AgNO₃. C₁₁H₁₈O₂NBr. Ber. C 47.82, H 6.52, Br 28.98. Gef. C 47.6, H 6.6, Br 29.0.

Bromwasserstoffsäures Salz des α-[Piperidino-methyl]-γ-valerolactons (XVIII).

Die Darstellung der Verbindung erfolgte in der Weise, daß eine Lösung von 12 g [Piperidino-methyl]-allyl-malonsäure (III) in 30 ccm 63-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Tage in einem verschlossenen Kolben stehen blieb und dann bei etwa 50° eingengt wurde. Die dabei stattfindende Kohlensäure-Entwicklung wurde durch längeres Erwärmen der Lösung vervollständigt. Die sich aus der konz. Lösung abscheidende Krystallmasse konnte durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol gereinigt werden. Ausbeute 10 g = 72 % d. Th. Der Körper bildet feine Nadeln, die unter schwacher Gelbfärbung bei 192° schmelzen. Er ist leicht löslich in Wasser und Methylalkohol, schwer löslich in absol. Alkohol, unlöslich in Aceton.

0.1250 g Sbst.: 0.2167 g CO₂, 0.0788 g H₂O. — 0.1194 g Sbst.: 4.3 ccm n/10-AgNO₃.
C₁₁H₂₀O₂NBr. Ber. C 47.48, H 7.19, Br 28.77. Gef. C 47.3, H 7.0, Br 28.6.

Kaliumcarbonat scheidet aus der Lösung des Salzes die freie Base als Öl ab.

Jodmethylat: Zur Darstellung wird 1 g Base in 1 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 1.5 g Jodmethyl unter Kühlung versetzt. Nach 2-tägigem Stehen im Dunkeln ist die Abscheidung des Jodmethylats beendet. Aus Methylalkohol unter Zugabe von Äther erhält man warzenförmige Krystalle, die durch Licht leicht gelb werden, sich in Wasser mit neutraler Reaktion lösen und bei 146° schmelzen.

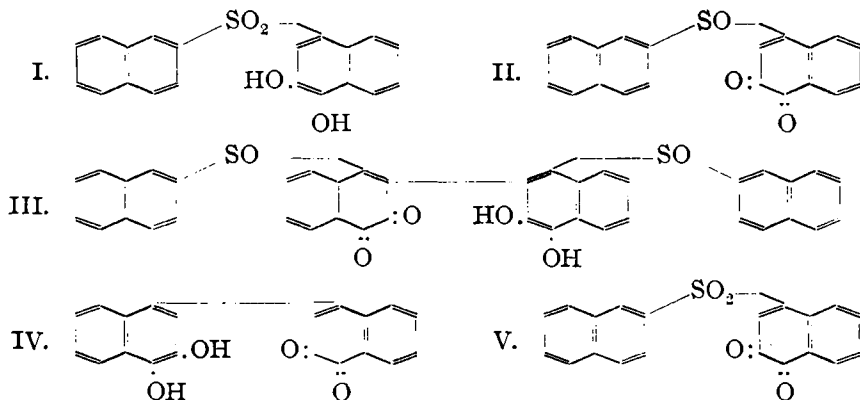
0.1209 g Sbst.: 0.0841 g AgJ. — C₁₂H₂₂O₂NJ. Ber. J 37.46. Gef. J 37.6.

244. O. Hinsberg:

Über Derivate des Iso-β-naphthalin-sulfon-3.4-dioxy-naphthalins.

(Eingegangen am 13. Mai 1925.)

Wie ich vor einigen Jahren gezeigt habe¹⁾, spaltet α-Naphthalin-sulfon-1.4-dioxy-naphthalin beim Erwärmen Wasser ab unter Bildung eines der Iso-Reihe angehörigen Chinons, des Iso-α-naphthalin-sulfoxyd-α-naphthochinons. Ähnlich verhält sich, wie die vorliegende Untersuchung ergibt, das 1-β-Naphthalin-sulfon-3.4-dioxy-naphthalin (I).



¹⁾ B. 52, 28 [1919].