

abgeschiedene, dicke Öl in Äther auf, konzentriert die ätherische Lösung etwas und versetzt mit Petroläther, wobei sich das Semicarbazon des Ketons langsam als farblose Krystallmasse abscheidet. Es schmilzt bei 150—155°, ist in Alkohol und Benzol leicht, in Äther schwerer löslich, löst sich sehr schwer in Ligroin und wird beim einmaligen Umkrystallisieren daraus in schönen, farblosen Nadeln vom Schmp. 154—155° erhalten.

0.1000 g Sbst.: 15.1 ccm N (22°, 748 mm).

$C_{14}H_{25}N_3O$ . Ber. N 16.75. Gef. N 17.19.

Beim Erwärmen mit wäßriger Oxalsäure wird das Semicarbazon leicht gespalten. Das resultierende *o*-Hexahydrobenzyl-cyclohexanon, dessen Gewinnung jedoch auf diesem Wege ziemlich verlustreich ist, destilliert unter 13 mm Druck bei 143—145°.

0.1026 g Sbst.: 0.3009 g CO<sub>2</sub>, 0.1014 g H<sub>2</sub>O.

$C_{13}H_{22}O$ . Ber. C 80.35, H 11.40. Gef. C 80.04, H 11.10.

$d_4^{18.5} = 0.9805$ ;  $n_D^{20} = 1.4946$ ; Mol.-Refr. gef. 57.7, ber. für  $C_9H_{12}O$ : 57.9.

Es stellt ein farbloses Öl dar und besitzt einen angenehmen, an Bergamottöl erinnernden Geruch.

### 369. Julius v. Braun und Wilhelm Leistner: Bicyclische Morpholine (II).

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

(Eingegangen am 30. August 1926.)

Bei den Versuchen, das bicyclische Morpho-pyrrolidin (VI) zu fassen, war der eine von uns gemeinsam mit J. Seemann vor nicht langer Zeit<sup>1)</sup> zu dessen *N*-Benzyl-Derivat gekommen, dessen Entbenzylierung sich in einheitlicher Weise jedoch nicht durchführen ließ, da unter dem Einfluß des Bromcyans auch der Ring eine Spaltung erleidet. Nachdem durch die inzwischen über die Haftfestigkeit von substituierten Benzylen am Stickstoff ausgeführten Versuche<sup>2)</sup> gezeigt worden war, daß der *p*-methylierte Benzyl-Rest sehr viel lockerer als der Benzyl-Rest am Stickstoff haftet, bot sich die begründete Aussicht, die präparative Aufgabe mit Hilfe des *N-p*-Methylbenzyl-morphopyrrolidins (IV) lösen zu können. Diese Voraussicht ging denn auch in Erfüllung: wenn man den  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-ester (I) mit *p*-Methyl-benzylamin umsetzt, den erhaltenen *N-p*-Methylbenzyl-pyrrolidin- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsäure-ester (II) zum *N-p*-Methylbenzyl- $\alpha, \alpha'$ -bis-oxymethyl-pyrrolidin (III) reduziert, diesem intramolekular Wasser entzieht und das dabei entstehende, gut krystallisierte *N-p*-Methylbenzyl-morphopyrrolidin (IV) mit Bromcyan behandelt, so gelingt es in der Tat, das vollkommen reine, brom-freie, leicht krystallisierende *N*-Cyan-morphopyrrolidin (V) zu fassen, dessen Verseifung uns dann schließlich das sehr leicht flüchtige, mit Wasser mischbare Morpho-pyrrolidin (VI) lieferte.

Durch diesen Erfolg ermutigt, nahmen wir auch die Synthese des höheren Ring-Homologen, des Morpho-piperidins (XI) in Angriff, für welches sinngemäß der  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-pimelinsäure-ester (VII) zum Ausgangspunkt dienen mußte. Wir fanden, daß dessen Ringschluß zum Piperidin-Derivat (VIII) und die Reduktion dieses letzteren zum Alkamin (IX) recht glatt verlaufen, daß aber die Umwandlung dieses letzteren in das

<sup>1)</sup> B. 56, 1840 [1923].

<sup>2)</sup> A. 436, 299 [1924].





0.1106 g Sbst.: 0.2588 g CO<sub>2</sub>, 0.0650 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 63.85, H 6.51. Gef. C 63.80, H 6.57.

Das Öl (A) verdankt seine Entstehung dem Austausch je eines Bromatoms im gebromten Adipinsäure-ester gegen den Rest NH·CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>. Wenn man es nämlich mit wäßrig-alkohol. Kalilauge verseift, erhält man nach dem Verjagen des Alkohols eine fast klare Flüssigkeit, die nach dem Klären mit Tierkohle mit verd. Salzsäure die  $\alpha, \alpha'$ -Bis-[*p*-methyl-benzyl-amino]-adipinsäure, HOOC·CH(NH·CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>)·CH<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>·CH(NH·CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>)·COOH, in fester Form und fast quantitativer Menge abscheidet. Sie ist leicht löslich in Alkohol, in geringem Maße auch in heißem Wasser und läßt sich daraus gut umkrystallisieren, wobei sie sich mit Krystallwasser abscheidet. Nach dem Trocknen liegt der Schmelzpunkt bei 164°.

0.1216 g Sbst.: 0.3214 g CO<sub>2</sub>, 0.0794 g H<sub>2</sub>O. — 0.1146 g Sbst.: 8.0 ccm N (24°, 755 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 72.10, H 7.15, N 7.65. Gef. C 72.10, H 7.30, N 7.82.

Es ist bemerkenswert, daß das Benzylamin bei den gleichen Mengenverhältnissen kaum eine Neigung zur Bildung des Diamino-adipinsäure-ester-Derivats zeigt und fast restlos den cyclischen Benzyl-pyrrolidin-ester liefert.

#### *N-p*-Methylbenzyl- $\alpha, \alpha'$ -bis-oxymethyl-pyrrolidin (III).

Die Reduktion des cyclischen Methyl-benzylesters mit Natrium und Alkohol läßt sich in der üblichen Weise gut durchführen. Die in der Überschrift genannte Base, deren Ausbeute bei Verarbeitung kleinerer Mengen bis zu 55%, bei größeren Mengen gegen 40% betrug, stellt ein sehr zähes Öl von unangenehmem Geruch dar, welches unter 18 mm bei 215–218° siedet.

0.1123 g Sbst.: 0.2933 g CO<sub>2</sub>, 0.0925 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 71.44, H 8.99. Gef. C 71.25, H 9.21.

Die Salze sind wenig krystallisationsfreudig.

#### *N-p*-Methylbenzyl-morphopyrrolidin (IV).

Bei 5-stdg. Erhitzen der Verbindung III mit der 5-fachen Menge 70-proz. Schwefelsäure im Rohr auf 175° erhält man eine dunkle Flüssigkeit, aus der Alkali mit fast 70% Ausbeute ein Öl in Freiheit setzt, das nicht ganz zu einem Drittel aus dem Ausgangs-Alkamin und zu mehr als zwei Dritteln aus der Morphopyrrolidin-Base besteht. Beide können glatt durch Destillation getrennt werden, da die bicyclische Verbindung sich unter 15 mm bereits bei ca. 170° verflüchtigt. Man gewinnt sie als fast farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit, die nach kurzem Stehen schon bei Zimmer-Temperatur vollständig erstarrt und dann den Schmp. 38° zeigt.

0.1026 g Sbst.: 0.2914 g CO<sub>2</sub>, 0.0804 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ON. Ber. C 77.37, H 8.81. Gef. C 77.48, H 8.76.

Das gut krystallisierte Chlorhydrat schmilzt bei 209°, das Pikrat, das sich in ätherischer Lösung sehr langsam abscheidet, zeigt den Schmp. 161°, das Jodmethylat, das sich schon in der Kälte glatt bildet, schmilzt bei 240°.

#### *N*-Cyan-morphopyrrolidin (V).

Die mit Bromcyan ziemlich lebhaft stattfindende Reaktion des Methylbenzyl-morphopyrrolidins läßt man sich erst in der Kälte abspielen und

erwärmt nur zum Schluß kurze Zeit auf 60°. Beim Verreiben mit Äther wird eine feste, bei 215° schmelzende Verbindung abgeschieden, die sich als Bromhydrat der Ausgangsbasis erweist. Das ätherische Filtrat läßt nach dem Durchschütteln mit Schwefelsäure und Abdestillieren des Äthers ein Öl zurück, das intensiven Geruch nach *p*-Methylbenzylbromid zeigt. Nach dem Stehenlassen mit überschüssigem alkohol. Trimethylamin und Zusatz von Äther konnte in der Tat reines *p*-Methylbenzyl-trimethyl-ammoniumbromid,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$ , ausgefällt werden.

0.0976 g Subst.: 0.0751 g AgBr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NBr}$ . Ber. Br 32.74. Gef. Br 32.73.

Das Filtrat davon erwies sich brom-frei und hinterließ nach dem Verjagen des Trimethylamins und Äthers ein Öl, das unter 17 mm im wesentlichen bei 140–145° überdestillierte und nach kurzem Stehen zu einer schneeweißen Krystallmasse von der Zusammensetzung des zu erwartenden Morphopyrrolidylcyanamids erstarrte.

0.1042 g Subst.: 0.2336 g  $\text{CO}_2$ , 0.0673 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ON}_2$ . Ber. C 60.87, H 7.24. Gef. C 61.16, H 7.23.

Die Verbindung ist in den meisten Lösungsmitteln leicht löslich und schmilzt bei 45–46°. Die Ausbeute beträgt etwas über 50% der Theorie.

#### Morpho-pyrrolidin (VI).

Bei mehrstündigem Kochen mit 25-proz. Schwefelsäure geht die Cyanverbindung in Lösung. Macht man alkalisch und treibt Wasserdampf durch, so verflüchtigt sich außerordentlich schnell die neue, in Wasser sehr leicht lösliche, bicyclische Base. Das beim Eindampfen des Destillats mit Salzsäure resultierende krystallinische Chlorhydrat ist stark hygroskopisch und schmilzt bei 210°. Die daraus in Freiheit gesetzte Base besitzt pyrrolidinähnlichen Geruch, ist in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar und konnte infolgedessen bei der kleinen, uns zur Verfügung stehenden Menge noch nicht in ganz analysenreiner Form gefaßt werden.

Zur Analyse verwandten wir die *p*-Nitrobenzoyl-Verbindung, die sich leicht bildet und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 142° schmilzt.

0.0984 g Subst.: 0.2136 g  $\text{CO}_2$ , 0.0500 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ . Ber. C 59.52, H 5.38. Gef. C 59.23, H 5.71.

#### *N-p*-Methylbenzyl-piperidin- $\alpha,\alpha'$ -dicarbonsäure-diäthylester (VIII).

Der  $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-pimelinsäure-diäthylester (VII), dessen Trennung in die raumisomeren Formen im Gegensatz zum Adipinsäure-Derivat bis jetzt noch nicht durchgeführt worden ist, und den wir daher in Form des Gemisches dieser Formen, wie man es bei der Bromierung der Pimelinsäure<sup>4)</sup> erhält, angewandt haben, setzt sich mit *p*-Methylbenzylamin (3 Mol.) unter ähnlichen Erscheinungen wie der Dibromadipinsäure-ester um. Beim Fraktionieren des säure-löslichen Teils der Reaktionsmasse erhält man als Vorlauf *p*-Methylbenzylamin, etwas über 200° die in der Überschrift genannte Verbindung und als nicht destillierbaren, dunklen Rück-

<sup>4)</sup> Willstätter, B. 28, 660 [1895].

stand ein zähes Öl, das zweifellos den Ester der  $\alpha, \alpha'$ -Bis-[*p*-methylbenzyl-amino]-pimelinsäure,  $C_2H_5OOC.CH(NH.CH_2.C_6H_4.CH_3).CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH.CH_2.C_6H_4.CH_3).COOC_2H_5$ , darstellt. Beim nochmaligen Fraktionieren geht der Methylbenzyl-piperidin-dicarbon säure-ester unter 12 mm der Hauptsache nach bei  $225^{\circ}$  als fast farbloses Öl von schwachem Geruch über; er liefert lauter ölige Derivate.

0.1352 g Subst.: 5.2 ccm N ( $16^{\circ}$ , 763 mm).

$C_{19}H_{27}O_4N$ . Ber. N 4.20. Gef. N 4.51.

#### *N-p*-Methylbenzyl- $\alpha, \alpha'$ -bis-oxymethyl-piperidin (IX)

entsteht bei der Reduktion des Esters mit Natrium und Alkohol mit über 50% Ausbeute als dickes, unter 12 mm im wesentlichen bei  $238-240^{\circ}$  siedendes Öl von unangenehmem Geruch, dessen Derivate ebenfalls ölige Beschaffenheit zeigen.

0.1064 g Subst.: 0.2814 g  $CO_2$ , 0.0888 g  $H_2O$ .

$C_{15}H_{23}O_2N$ . Ber. C 72.24, H 9.29. Gef. C 72.17, H 9.33.

#### *N-p*-Methylbenzyl-morphopiperidin (X).

Die Wasser-Abspaltung aus dem basischen Glykol IX verläuft wesentlich schwieriger als beim Pyrrolidin-Derivat III: einmal ist die Wirkung der 70-proz. Schwefelsäure, wenn man sie bei Temperaturen zur Anwendung bringt, die überhaupt die Morphopiperidin-Base entstehen lassen (von  $175^{\circ}$  aufwärts) von einer sehr reichlichen Verkohlung begleitet, dann aber erweist sich der nicht tiefgreifend zersetzte Teil der Reaktionsmasse (ca. 30% des Ausgangsmaterials) als bestehend zu mehr als zwei Dritteln aus der Ausgangsbasis und zu nicht ganz einem Drittel aus dem bicyclischen Oxyd X: Der Reaktionsverlauf ist natürlich mit bedingt durch das Vorliegen der meso- und racemischen Form im Dibrom-pimelinsäure-ester, folglich auch der *cis*- und *trans*-Form im cyclischen Ester VIII und cyclischem Glykol IX. Das durch fraktionierte Destillation herausgearbeitete *N-p*-Methylbenzyl-morphopyrrolidin stellt ein fast farbloses Öl von basischem Geruch dar, welches den Sdp.<sub>14</sub>  $183-188^{\circ}$  zeigte.

0.1216 g Subst.: 0.3458 g  $CO_2$ , 0.0996 g  $H_2O$ .

$C_{15}H_{21}ON$ . Ber. C 77.87, H 9.15. Gef. C 77.58, H 9.16.

Im Gegensatz zum niederen Ring-Homologen VI erstarrt die Base selbst nach längerem Abkühlen nicht. Auch die Salze zeigen eine viel geringere Krystallisationsfreudigkeit: Das zunächst ölig ausfallende Pikrat wird erst bei längerem Zerreiben mit Alkohol fest und zeigt dann den Schmp.  $146-148^{\circ}$ ; das Jodmethylat wird ebenfalls erst beim wiederholten Zerreiben mit kaltem Alkohol krystallinisch und verflüssigt sich dann bei  $204-205^{\circ}$ .

Wie uns ein kleiner Versuch zeigte, tritt beim Behandeln des Methylbenzyl-morphopiperidins mit Bromcyan der charakteristische Geruch nach *p*-Methylbenzylbromid auf, so daß der Reaktionsverlauf hier zweifellos konform dem in der niederen Reihe ist. Mit Rücksicht auf die mitgeteilten Ausbeute-Verhältnisse, die uns nicht gestattet, mehr als ca. 3 g Methylbenzyl-morphopiperidin aus 100 g Pimelinsäure zu fassen, mußte die genauere Untersuchung der Reaktion unterbleiben.

#### *N-p*-Methylbenzyl-pyrrolidin- $\alpha, \alpha'$ -dicarbon säure-diäthylester (XIII).

Während die Umsetzung des  $\gamma$ -Brompropyl-brom-malonesters (XII) mit Methylamin nach Willstätter<sup>5)</sup> nur in geringer Menge das cycli-

<sup>5)</sup> B. 33, 1160 [1900].

sche Pyrrolidin-Derivat entstehen läßt, und die Reaktion im wesentlichen primär so verläuft, daß jedes der Bromatome gegen den Rest  $\text{NH}\cdot\text{CH}_3$  ausgetauscht wird, findet bei der Einwirkung von *p*-Methyl-benzylamin (3 Mol.), die wir erst unter Kühlung und weiterhin durch 1-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad durchführten, fast nur die Bildung der cyclischen Verbindung XIII statt. Die zu einem Krystallbrei erstarrte Reaktionsmasse hinterläßt nach dem Ausziehen mit verd. Salzsäure etwas gebromtes Ausgangsmaterial; aus dem sauren Auszug setzt Alkali ein Öl in Freiheit, das durch fraktionierte Destillation glatt in *p*-Methyl-benzylamin und Methylbenzyl-pyrrolidin-dicarbon säure-ester zerlegt werden kann. Die neue Verbindung stellt ein fast farbloses Öl von schwach basischem Geruch dar, welche etwas niedriger als die isomere Verbindung II, nämlich unter 18 mm bei 200—205°, siedet. Die Ausbeute beträgt fast 60% und ist nahezu theoretisch, wenn man den zurückgewonnenen gebromten Ester in Rechnung setzt.

0.1818 g Sbst.: 6.8 ccm N (25°, 753 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. N 4.38. Gef. N 4.25.

Das Chlorhydrat ist, wie das Chlorhydrat des isomeren basischen Esters II, ölig; das Jodmethylat kann erst nach öfterem Umlösen aus Alkohol-Äther fest gewonnen werden und schmilzt dann (nicht ganz scharf) bei 90°.

Wenn auch die Ausbeute an dem Methylbenzyl-pyrrolidin- $\alpha,\alpha'$ -dicarbon säure-ester nur um etwa 10% höher als an dem durch Einwirkung von Ammoniak auf  $\alpha,\delta$ -Dibrom-[*n*-propyl-malonsäure-ester] entstehenden Diamid der Pyrrolidin- $\alpha,\alpha'$ -dicarbon säure<sup>6)</sup> ist, so ist doch das Arbeiten in größeren Mengen viel bequemer, weil die Verwendung von Einschmelzröhren überflüssig ist, und es scheint uns sicher, daß ein recht leichter Zugang zum Prolin (XIV) erschlossen würde, wenn es möglich wäre, in dem Ester XIII den Methylbenzylrest durch Cyan zu ersetzen und in einer weiteren Operation den Cyanrest und die Carbäthoxygruppen zu verseifen und ein Carboxyl zu eliminieren. Wie schon eingangs erwähnt, ist indessen das Ringgefüge des  $\alpha,\alpha'$ -carboxylierten Pyrrolidin-Ringes zu schwach, um mit Bromcyan die Reaktion in dem gedachten Sinne verlaufen zu lassen.

Verfährt man wie bei den Verbindungen IV und X, so erhält man keine greifbaren Mengen eines in Äther unlöslichen Produktes; nach dem Ausschütteln der ätherischen Lösung mit verd. Säure zur Entfernung unverbrauchten Ausgangs-Esters und nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleibt ein brom- und stickstoff-haltiges Öl, das nicht die geringsten Reizwirkungen des *p*-Methyl-benzylbromids zeigt, sich auch unter stark vermindertem Druck nicht ohne Zersetzung destillieren läßt und seiner ganzen Menge nach zweifellos dadurch zustande kommt, daß die Ringbindung  $>\text{N}-\text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$  durch Einlagerung von Bromcyan gelöst wird.

<sup>6)</sup>  $\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{C}(\text{CO}\cdot\text{NH}_2)_2 \\ | \\ \text{>NH} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$ ; vergl. Willstätter und Ettliger, A. 326, 91 [1903].