

In allen Fällen erkennt man den Umsatz der ursprünglichen Kaliumverbindung an den charakteristischen Farbumschlägen der anfangs dunkelroten Lösungen bei Zusatz des ungesättigten Kohlenwasserstoffs. Die neu entstehenden Kaliumverbindungen sind orangefarbig bis ziegelrot.

Bei der Ausführung vorliegender Untersuchung standen uns Mittel der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft zur Verfügung. Außerdem erfreuten wir uns der Unterstützung durch die I.-G.-Farbenindustrie Leverkusen und Ludwigshafen. Für diese Förderung unserer Forschung möchten wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank sagen.

40. C. Mannich und Th. Gollasch:

Über die Bromierung von tertiären β -Keto-basen und eine Synthese des *N*-Methyl- β -oxy-pyrrolidins.

(Eingegangen am 15. Dezember 1927.)

Bei der Einwirkung von Brom auf eine ungesättigte tertiäre Keto-base haben wir beobachtet¹⁾, daß teils Addition an die Doppelbindung, teils aber auch Substitution neben der Carbonylgruppe stattfindet. Das gab uns Veranlassung, die Bromierung von gesättigten 1,3-Keto-basen zu studieren.

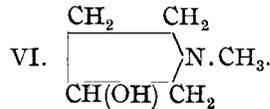
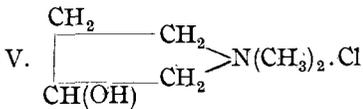
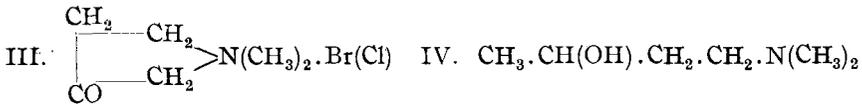
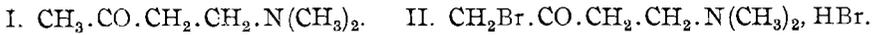
Läßt man Brom auf das leicht zugängliche 1-Dimethylaminobutanon-(3)²⁾ (I) einwirken, so verläuft die Reaktion nicht einheitlich. Bromiert man hingegen das bromwasserstoffsaurer Salz der genannten Base, so erhält man in guter Ausbeute das Salz des 1-Dimethylamino-4-brombutanons-(3) (II). Konz. Kaliumcarbonat-Lösung fällt aus seiner Lösung eine schwere, bromhaltige, leicht zersetzliche, ölige Base. Fügt man jedoch unter Rühren tropfenweise Barytwasser hinzu, so findet ziemlich glatt intramolekulare Alkylierung statt, und zwar so rasch, daß stärkere alkalische Reaktion überhaupt nicht auftritt. Die Lösung enthält nunmehr das *N*-Dimethyl- β -oxo-pyrrolidiniumbromid (III); es kann, nachdem das Barium und der überschüssige Bromwasserstoff entfernt sind, leicht krystallinisch erhalten werden. Der Keton-Charakter läßt sich durch Darstellung eines Oxims nachweisen. Versuche, durch Erhitzen des Bromids oder des Chlorids der quartären Base (III) eine Abspaltung von Halogenmethyl zu bewirken und dadurch zum *N*-Methyl-pyrrolidon zu gelangen, sind fehlgeschlagen; es wurden nur braunschwarze, in Wasser lösliche, nicht destillierbare Zersetzungsprodukte erhalten. Die Aussichten, das Chlormethylat (III) durch thermische Dissoziation glatt in Methylchlorid und *N*-Methyl-pyrrolidon zu spalten, waren bei der bekannten Empfindlichkeit der β -Keto-basen von vornherein nicht groß.

Die Reduktion des Chlorids der quartären Base (III) verläuft je nach der Wahl des Reduktionsmittels verschieden. Natrium-amalgam in salzsaurer Lösung führt unter Aufnahme von 4 Wasserstoffatomen zur Ringöffnung, und als Reduktionsprodukt tritt das 1-Dimethylaminobutanol-(3) (IV)³⁾ auf. Dieser Verlauf ist bei der bekannten geringen Haftfestigkeit des Stickstoffs in 1,3-Keto-basen nicht verwunderlich. Die

¹⁾ A. 453, 184 [1927]. ²⁾ Arch. Pharmaz. 255, 266 [1917].

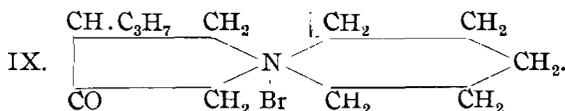
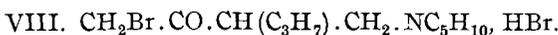
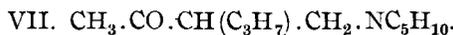
³⁾ Arch. Pharmac./Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 590 [1927].

elektrolytische Reduktion an Bleikathoden (nach Tafel) liefert in der Hauptsache gleichfalls Dimethylamino-butanol; daneben entsteht jedoch in untergeordneter Menge das Salz einer quartären Base von Alkohol-Natur, nämlich das *N*-Dimethyl- β -oxy-pyrrolidiniumchlorid (V).



Diese cyclische Base läßt sich durch ihr schwer lösliches Goldsalz vom Dimethylamino-butanol trennen. Ohne Ringöffnung gelingt die Reduktion der Ketogruppe des *N*-Dimethyl- β -oxy-pyrrolidiniumchlorids (III) durch katalytische Hydrierung. Palladium und Wasserstoff von Atmosphären-Druck sind zwar ohne Einwirkung; hydriert man jedoch bei 2 Atmosphären Überdruck und bei Raum-Temperatur im Skitaschen Apparat, so erfolgt die Bildung der cyclischen Alkohol-base (V) recht glatt; bei höherer Temperatur tritt aber auch hier in geringem Maße Ringöffnung ein. Das scharf getrocknete *N*-Dimethyl- β -oxy-pyrrolidiniumchlorid (V) zerfällt beim Erhitzen auf über 250° recht befriedigend in Chlormethyl und *N*-Methyl- β -oxy-pyrrolidin (VI). Diese tertiäre Base bildet ein farbloses Öl; ihr salzsaures Salz ist zwar krystallinisch, aber sehr hygroskopisch. Daß die thermische Zersetzung in diesem Falle normal verlaufen ist, geht daraus hervor, daß die tertiäre Base (VI) bei der Überführung in das Chlormethylat wieder das *N*-Dimethyl- β -oxy-pyrrolidiniumchlorid (V) liefert. Die Alkohol-Natur der erhaltenen Base (VI) kann leicht durch Einwirkung von Benzoylchlorid nachgewiesen werden, wobei das salzsaure Salz des zugehörigen Benzoesäure-esters, der übrigens kräftig anästhesiert, erhalten wird.

In ähnlicher Weise läßt sich das 3-[Piperidino-methyl]-hexanon-(2) (VII) durch Bromierung seines bromwasserstoffsäuren Salzes in Chloroform-Lösung in eine gebromte Base (VIII) überführen. Letztere bildet, wenn man sie mit Barytwasser aus ihrem Salz in Freiheit setzt, durch intramolekulare Alkylierung einen Pyrrolidinring, so daß ein spiran-artiges System (IX) entsteht.



Beschreibung der Versuche.

Bromhydrat des 1-Dimethylamino-4-brom-butanons-(3) (II).

Zu einer Lösung von 11.5 g (0.1 Mol) Dimethylamino-butanon (I) in 20 ccm Eisessig gibt man unter Kühlung in kleinen Anteilen 25 g einer etwa 40-proz. Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung und darauf in einer Portion eine Mischung von 16 g Brom und 30 ccm Eisessig. Man läßt nun entweder über Nacht bei Zimmer-Temperatur stehen oder stellt kurze Zeit in Wasser von 40–50°, wobei Entfärbung eintritt. Der durch möglichst vollständiges Verjagen des Eisessigs im Vakuum (Wasserbad bis 70°) hinterbliebene Sirup erstarrt im Exsiccator über Nacht (manchmal erst nach Impfung) zu einem festen Kuchen. Dieser wird zerkleinert und mit etwa der halben Gewichtsmenge absol. Alkohol übergossen, wodurch er nach einiger Zeit pulverig zerfällt, so daß sich der krystallinische Anteil absaugen läßt. Die Mutterlauge wird mit Äther bis zur Trübung versetzt und einen Tag in den Eischrank gestellt. Es scheidet sich so noch eine beträchtliche Menge des Bromierungsproduktes krystallinisch ab. Engt man dann die Mutterlauge wieder bis zur Sirupdicke ein, so erhält man nach einiger Zeit im Exsiccator über Kaliumhydroxyd eine weitere Krystallisation. Das Bromierungsprodukt kommt aus absol. Alkohol in Schüppchen vom Schmp. 103° heraus, die in Wasser äußerst leicht, in kaltem Alkohol schwer löslich sind. Ausbeute bis zu 65% der Theorie.

0.1678 g Sbst.: 0.2299 g AgBr (Carius). — $C_6H_{13}ONBr_2$. Ber. Br 58.13. Gef. Br 58.3

N-Dimethyl- β -oxo-pyrrolidiniumbromid (III).

Zu einer Lösung von 27.5 g (0.1 Mol) bromwasserstoffsauerm Dimethylamino-brom-butanon (II) in 50 ccm Wasser läßt man tropfenweise unter beständigem Rühren und schwacher Kühlung eine äquivalente Menge Barytwasser (enthaltend 8.55 g $Ba(OH)_2$) hinzufießen. Ist das gesamte Barytwasser hinzugegeben, so läßt man noch einige Zeit bei Zimmer-Temperatur stehen, bis die Lösung kaum noch alkalisch reagiert. Dann fügt man ein Äquivalent Schwefelsäure zu, läßt das Bariumsulfat absitzen, saugt es ab und befreit das Filtrat gegebenenfalls sorgfältig von Schwefelsäure oder Barium. Die klare Lösung wird nun mit etwas weniger als einem Äquivalent feuchtem Silberoxyd (aus 15 g Silbernitrat) tüchtig durchgeschüttelt, um die Hauptmenge des freien Bromwasserstoffs zu entfernen. Das Filtrat vom Silberbromid muß noch schwach kongo-sauer reagieren. Es wird nun im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur bis auf etwa 30 ccm eingeeengt. Im Vakuum-Exsiccator krystallisieren dann über Nacht 25% des quartären Salzes in farblosen, prismatischen Krystallen aus, die durch Nachwaschen mit Alkohol von der Mutterlauge befreit werden können. Die Krystalle zersetzen sich unter Aufschäumen bei 213–215°. Aus der Mutterlauge lassen sich nach vorsichtigem Einengen weitere 50% des quartären Bromids gewinnen; die Krystalle können aus dem Sirup durch Anrühren mit Alkohol isoliert werden und lassen sich aus Alkohol umkrystallisieren. Man vermeide aber längeres Kochen mit dem Lösungsmittel, da sich die Lösung leicht bräunt. Einmal bräunlich gefärbtes Produkt läßt sich nur mit Mühe rein gewinnen. Am besten ist in diesem Falle langsames Verdunstenlassen einer wäßrig-alkoholischen Lösung an der Luft.

Das hygroskopische Chlorid kristallisiert aus Alkohol in nadelförmigen Prismen vom Schmp. 185°. Das Chloroaurat ist in Wasser sehr schwer löslich; es schmilzt bei 183° unt. Zers. und bildet dünne, rhombische Blättchen.

0.1600 g Sbst.: 0.2170 g CO₂, 0.0896 g H₂O. — 0.1562 g Sbst.: 16.14 ccm *n*/₂₀-AgNO₃-Lösung.

C₆H₁₂ONBr. Ber. C 37.12, H 6.24, Br 41.19. Gef. C 37.0, H 6.3, Br 41.3.

Die gekühlte wäßrige Lösung des Chlorids gibt beim Versetzen mit Natriumhypobromit kein Bromoform.

Oxim: Zum Nachweis der Ketogruppe eignet sich das Oxim. Man versetzt eine Lösung des quartären Bromids mit einer alkohol. Lösung der äquivalenten Menge freien Hydroxylamins und läßt langsam verdunsten. Das hinterbleibende Salz des Oxims kristallisiert aus 95-proz. Alkohol in perlmutterglänzenden Schüppchen vom Schmp. 209°.

0.1222 g Sbst.: 14.1 ccm N (19°, 758 mm) — 0.1594 g Sbst.: 15.33 ccm *n*/₂₀-AgNO₃-Lösung.

C₆H₁₃ON₂Br. Ber. N 13.40, Br 38.23. Gef. N 13.5, Br 38.4.

N-Dimethyl-β-oxy-pyrrolidiniumchlorid (V).

Das vorstehend beschriebene Bromid wird in wäßriger Lösung mit Silberchlorid umgesetzt und das farblose Filtrat mit Platinmohr als Katalysator (auf 8 g Salz etwa 0.8 g Mohr) unter einem Überdruck von 2-Atmosphären im Skitaschen Apparat hydriert. Die aufgenommene Menge Wasserstoff entspricht etwa der Theorie. Die Lösung hinterläßt beim Einengen unter vermindertem Druck einen im Vakuum-Exsiccator bald kristallisierenden Sirup; durch mehrmaliges Abdampfen mit absol. Alkohol wird das Produkt staubtrocken. Es läßt sich dann aus Alkohol umkristallisieren und bildet Prismen, die sehr hygroskopisch sind und beim Erhitzen über 250° sich allmählich verflüchtigen unter Bildung eines alkalisch reagierenden Destillats.

0.1212 g Sbst.: 0.2102 g CO₂, 0.0982 g H₂O.

C₆H₁₄NOCl. Ber. C 47.50, H 9.31. Gef. C 47.3, H 9.1.

Zur Charakterisierung und Unterscheidung von der als Ausgangsmaterial dienenden Oxoverbindung eignet sich das Chloroaurat, das aus stark verzweigten Prismen vom Zers.-Pkt. 260° besteht.

N-Methyl-β-oxy-pyrrolidin (VI).

Die thermische Zersetzung des Chlorids der quartären Oxybase haben wir im Stickstoff-Strom in einem etwa 1.5 cm weiten, wagrecht eingespannten Rohr aus Jenaer Glas, das an einem Ende vorstoßartig ausgezogen war, durchgeführt. Man füllt 2 g scharf getrocknetes Salz in das Rohr und erhitzt mit halbgroßer Flamme. Ohne daß Schmelzen erfolgt, verflüchtigt sich die Base unter starker Entwicklung von weißen Nebeln. Letztere rühren wohl daher, daß die tertiäre Base und Methylchlorid wieder unter Bildung von quartärem Salz miteinander reagieren. Demgemäß ist die in den kalten Teilen des Rohres sich kondensierende flüssige Base mit Kristallen ihres Chlormethylats durchsetzt. Die Trennung gelingt leicht durch Äther. Die tertiäre Base bildet ein farbloses, etwas nach Pyrrol riechendes Öl, das in Wasser leicht löslich ist und unter 16 mm Druck bei 77° siedet.

Zur Charakterisierung eignet sich das in Wasser ziemlich lösliche Golddoppelsalz; es bildet kleine, rhombische Prismen und schmilzt bei 191° unt. Zers.

0.1288 g Sbst.: 0.0576 g Au. — C₅H₁₂ONCl₄Au. Ber. Au 44.70. Gef. Au 44.7.

Das salzsaure Salz krystallisiert zwar, ist aber äußerst hygroskopisch. Erhitzt man es in einem Glühröhrchen, so entwickeln sich Dämpfe, die einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan rot färben (Pyrrol-Reaktion).

Jodmethylat: Es krystallisiert leicht aus, wenn man die Base in wenig Methanol löst und Jodmethyl zufügt. Es stellt Schüppchen vom Schmp. 260° dar. Setzt man das Jodmethylat mit Silberchlorid um, so fällt durch Goldchlorid das oben beschriebene Golddoppelsalz des *N*-Dimethyl- β -oxy-pyrrolidiniumchlorids vom Zers.-Pkt. 260° aus.

Salzsaures Salz des Benzoesäure-esters: Es wird durch Versetzen einer Chloroform-Lösung der Base mit Benzoylchlorid gewonnen. Unter Äther wird der Verdunstungs-Rückstand des Chloroforms allmählich fest. Aus absol. Alkohol krystallisiert das Salz mit dem Schmp. 146° . Es besitzt anästhesierende Wirkung.

0.1387 g Sbst.: 5.77 ccm n_{10} -AgNO₃-Lösung. — C₁₂H₁₆O₂NCl. Ber. Cl 14.68. Gef. Cl 14.7.

3-[Piperidino-methyl]-hexanon-(2) (VII).

Das bromwasserstoffsäure Salz des 3-[Piperidino-methyl]-5-hexanons-(2) vom Schmp. 118° ⁴⁾ wird in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Palladium-Tierkohle hydriert, wobei es glatt 2 Atome Wasserstoff aufnimmt. Das neue Salz stellt schuppenförmige Täfelchen vom Schmp. 151° dar; es ist in Wasser und Chloroform leicht, in Aceton schwer löslich.

0.1654 g Sbst.: 0.1107 g AgBr. — C₁₂H₂₄ONBr. Ber. Br 28.74. Gef. Br 28.5.

Die aus dem Salz abgeschiedene Base siedet unter 16 mm Druck bei 126° .

Bromhydrat

des 1-Brom-3-[piperidino-methyl]-hexanons-(2) (VIII).

Eine Lösung von 13.9 g (0.05 Mol) bromwasserstoffsäurem Piperidino-methyl-hexanon in 25 ccm Chloroform wird mit einer Mischung von 8 g Brom (0.05 Mol) und 10 ccm Chloroform versetzt. Nach einigen Stunden tritt unter Bildung starker Bromwasserstoff-Nebel Entfärbung ein. Das Brom-Substitutionsprodukt läßt sich durch Anrühren des Verdunstungs-Rückstandes der Chloroform-Lösung mit Äther pulverig abscheiden und aus Aceton leicht rein gewinnen. Es stellt farblose Prismen vom Schmp. 142° dar, die in Wasser leicht löslich sind. Die wäßrige Lösung wird durch Natronlauge getrübt, klärt sich aber nach kurzer Zeit wieder, offenbar infolge intramolekularer Alkylierung. Ausbeute 60% der Theorie.

0.1384 g Sbst.: 0.1465 g AgBr (Carius). — C₁₂H₂₃ONBr₂. Ber. Br 44.77. Gef. Br 45.0.

spiro-1-[3'-Propyl-4'-oxo-pyrrolidinium]- 1-piperidiniumbromid (IX).

Eine stark abgekühlte Lösung von 7 g (0.02 Mol) bromwasserstoffsäurem Brom-piperidinomethyl-hexanon (VIII) in 10 ccm Wasser wird in einem Scheidetrichter mit 50 ccm Äther übergossen und mit einer kalten Lösung von 3.5 g Bariumhydroxyd (0.011 Mol) in 60 ccm Wasser versetzt. Die Mischung wird so lange gelinde durchgeschüttelt, bis die wäßrige Schicht gerade klar geworden ist; dann wird der Äther, welcher die bromierte tertiäre Base (VIII) aufnimmt, sofort abgetrennt. Der beim Verdunsten des Äthers

4) Arch. Pharmaz./Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 264, 746 [1926].

hinterbleibende krystallinische Rückstand ist bereits das Produkt der intramolekularen Alkylierung. Er läßt sich aus Isopropylalkohol in Nadeln vom Schmp. 221° rein gewinnen. Ausbeute etwa 60% d. Th. Die wäßrige Lösung des Salzes enthält Brom-Ionen und wird durch Alkalien nicht getrübt.

0.1592 g Sbst.: 0.3034 g CO₂, 0.1116 g H₂O. — 0.1660 g Sbst.: 0.1139 g AgBr.
C₁₂H₂₂ONBr. Ber. C 52.15, H 8.03, Br 28.95. Gef. C 52.0, H 7.8, Br 29.2.

41. G. Stadnikoff und W. Rakowsky: Über die Acylierung von Thiophen in Anwesenheit von Zinntetrachlorid.

[Aus d. Chem. Laborat. für Torf- u. Kohlen-Forschung d. Torf-Instituts in Moskau.]
(Eingegangen am 9. Dezember 1927.)

Vor kurzem haben G. Stadnikoff und Anna Weizmann¹⁾ gezeigt, daß es möglich ist, die Thiophen-Derivate aus dem Schiefer-Teeröl durch Einwirkung von Acetylchlorid und Zinntetrachlorid als Acetothienone abzuscheiden. Um den Verlauf der Reaktion näher zu verfolgen, haben wir nunmehr aus reinem Thiophen Acetothienon und Benzothienon synthesiert. Dabei wurde festgestellt, daß die Acetylierung des Thiophens in Anwesenheit von Zinntetrachlorid praktisch momentan verläuft; beim Eintropfen von Zinntetrachlorid in eine Mischung von Thiophen und Acetylchlorid in Ligroin-Lösung unter Eiskühlung entsteht sofort eine Komplexverbindung, welche sich aus der Lösung in gut ausgebildeten, violettgefärbten Krystallen abscheidet. Bei der Zerlegung mit Wasser zerfällt die Komplexverbindung unter Bildung von Keton und Thiophen in äquivalenten Mengen.

Beschreibung der Versuche.

Acetothienon.

Es wurden 20 g Thiophen und 20 g Acetylchlorid in 100 ccm einer Benzin-Fraktion vom Sdp. 160—180°²⁾ gelöst und mit Eiswasser gekühlt. Zu der Mischung wurden dann tropfenweise 35 g Zinntetrachlorid unter Umrühren hinzugefügt. Bei der Zerlegung mit Wasser, die sehr langsam vor sich geht, wurde Acetothienon in einer Ausbeute von 50% d. Th. erhalten, während 9 g Thiophen unverändert geblieben waren. Das Acetothienon siedete bei 213—214° (760 mm).

C₆H₆SO. Ber. S 25.39. Gef. S 25.30.

Das Semicarbazon des Ketons zeigte den Schmp. 188°; Steinkopf³⁾ hat als Schmp. 191° angegeben.

C₇H₉N₃SO. Ber. N 23.4, S 17.47. Gef. N 23.1, 23.2, S 17.40.

Das Oxim des Ketons schmolz nach 3-maligem Umkrystallisieren bei 81°; Peter⁴⁾ gibt für dasselbe Oxim den Schmp. 110° an.

C₆H₇NSO. Ber. N 9.90, S 22.5. Gef. N 10.3, S 22.9.

Das Phenyl-hydrazon des Ketons schmolz nach 3-maliger Krystallisation bei 94.5°; Peter (l. c.) fand den Schmp. 96°.

C₁₂H₁₂N₂S. Ber. N 12.9. Gef. N 12.5.

¹⁾ Brennstoff-Chemie 8, 343 [1927].

²⁾ Die Benzin-Fraktion wurde zunächst mit rauchender Schwefelsäure gereinigt und dann gut gewaschen.

³⁾ A. 413, 343 [1917].

⁴⁾ B. 17, 2644 [1884].