

Synthese des α -Äthylpyrrolidins

Von

Adolf Müller und Hermann Wachs

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1929)

Beim Erhitzen von salzsaurem Tetramethyldiamin bzw. Pentamethyldiamin bildet sich bekanntlich Pyrrolidin- bzw. Piperidin-hydrochlorid¹. Schmidt erhielt durch Erhitzen von salzsaurem Hexamethyldiamin, $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, unter Abspaltung von Salmiak in guter Ausbeute das Hydrochlorid einer Base, die er als das siebengliedrige Hexamethylenimin, $(\text{CH}_2)_6 > \text{NH}$, ansprach².

Daß diese Base nicht Hexamethylenimin sein konnte, wurde von dem einen von uns in Gemeinschaft mit A. Sauerwald durch Reindarstellung des Hexamethylenimins auf anderem Wege erwiesen³. Nach Blaise und Houillon entsteht beim Erhitzen der Hydrochloride von Oktamethylen- bzw. Dekamethylen-diamin α -*n*-Butyl- bzw. α -*n*-Hexylpyrrolidin⁴. Daher erschien es möglich, wie bereits loc. cit.³ erwähnt, daß das Hexamethylenimin von Schmidt α -Äthylpyrrolidin enthält oder nur letzteres vorstellt.

Um die Richtigkeit dieser Auffassung zu prüfen und auch einen Vergleich mit einer von v. Braun und Mitarbeitern als Hexamethylenimin beschriebenen⁵, aber von diesem tatsächlich verschiedenen Base zu ermöglichen, stellten wir das noch nicht bekannte α -Äthylpyrrolidin dar. Es zeigte sich, daß das letztere mit der von Schmidt beschriebenen Base tatsächlich einige Ähnlichkeit aufweist (Kochpunkt, Hydrochlorid, Chloroplatinat, Pikrat). Daher kann es als wahrscheinlich gelten, daß beim Erhitzen von salzsaurem Hexamethyldiamin unter Ringverengung α -Äthylpyrrolidin neben anderen Reaktionsprodukten gebildet wird. Dagegen ist die von v. Braun⁵ aus ζ -Hlg-*n*-hexylamin durch intramolekularen Ringschluß erhaltene Base von α -Äthylpyrrolidin sehr verschieden.

¹ Ladenburg, Ber. D. ch. G. 20, 1887, S. 442; 28, 1885, S. 3100.

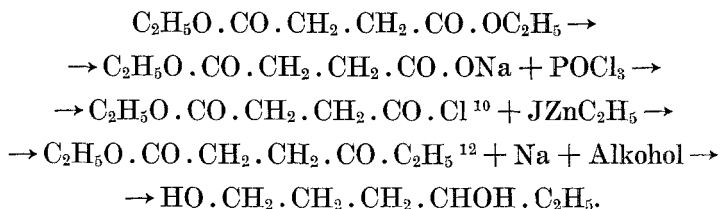
² Schmidt, Ber. D. ch. G. 55, 1922, S. 1584.

³ Müller und Sauerwald, Monatsh. Chem. 48, 1927, S. 727, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b), 136, 1927, S. 727; vgl. auch Müller, Ber. D. ch. G. 61, 1928, S. 568.

⁴ Blaise und Houillon, Compt. rend. Acad. Sciences 142, 1906, S. 1541; 143, 1906, S. 361.

⁵ v. Braun und Steindorff, Ber. D. ch. G. 38, 1905, S. 3083. v. Braun Ber. D. ch. G. 43, 1910, S. 2853; 46, 1913, S. 1788. v. Braun und Goll, Ber. D. ch. G. 60, 1927, S. 1533.

Dasselbe Hexandiol-1,4 bereiteten wir auch mittels folgender Reaktionen, ausgehend vom Bernsteinsäurediäthylester:



Der letzteren Methode geben wir den Vorzug.

Die übersichtliche Bildungsweise des α -Äthylpyrrolidins im Verein mit den weiter unten angeführten Eigenschaften der Base sehen wir als hinreichenden Beweis für ihre Konstitution an.

Das hier benutzte Verfahren zur Darstellung von α -Äthylpyrrolidin dürfte im Prinzip auch zur Darstellung anderer zyklischer α -Alkylpolymethylenimine geeignet sein.

Experimenteller Teil.

(Bearbeitet von Hermann Wachs)

1,4-Dioxy-*n*-hexan¹¹.

Eine Lösung von 40 *g* γ -Keto-*n*-kapronsäureäthylester¹² in 1200 *g* absolutem Äthylalkohol läßt man auf 120 *g* Natrium (in möglichst großen Stücken) so rasch fließen (Tropftrichter), daß der Alkohol in starkes Sieden gerät. Man trachtet, die Lösung so rasch, als das mit Rücksicht auf die Kondensation der Alkoholdämpfe im Kühler möglich ist, in den Rundkolben mit Natrium zu bringen. Nachdem die Gesamtmenge der Lösung eingeflossen ist, erhitzt man sogleich in einem auf ca. 110° schon vorgewärmten Ölbad so stark, daß die Lösung stets in lebhaftem Sieden erhalten bleibt, bis alles Natrium gelöst ist. Nach einigem Erkalten werden ca. 190 *cm*³ Wasser zugesetzt und mit Wasserdampf destilliert, bis der Alkohol im wesentlichen entfernt ist und das Destillat trüb überzugehen beginnt. Der Rückstand wird mit Kaliumkarbonat gesättigt und möglichst vollständig ausgeäthert. Die ätherische Lösung trocknet man mit geglühtem Kaliumkarbonat, verjagt den Äther und destilliert den Rückstand im Vakuum. Das Hexandiol-1,4 geht bei 123·5—125° unter 10 *mm* über. Ausbeute 8·4 *g* = ca. 27% der Theorie.

¹⁰ Nach Mol, Rec. trav. chim. 26, 1907, S. 334.

¹¹ Mitbearbeitet von Erich Rölz.

¹² Der γ -Keto-*n*-kapronsäureäthylester (auf andere Weise dargestellt) ist seit langem bekannt: Maire, Bull. soc. chim. (4) 3, 1908, S. 285. Der Methylester wurde auf dem oben angedeuteten Wege von Clutterbuck und Raper, Biochem. Journ. 19, S. 385; Chem. Centr. 1925, II, S. 1516, gewonnen.

Dasselbe Hexandiol-1,4 erhielten wir nach den Angaben von Wohlgemuth⁹. Daß diese auf verschiedenen Wegen dargestellten Glykole tatsächlich identisch sind oder zumindest dasselbe Hexandiol-1,4 in überwiegender Menge enthalten, geht unzweifelhaft daraus hervor, daß beide Glykole nach Überführung in die Dibromide und Umsetzung mit *p*-Toluolsulfamid (siehe weiter unten) dasselbe *N-p*-Toluolsulfonyl- α -äthylpyrrolidin liefern, wie durch Analyse, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (76·9° korr.) bewiesen wurde.

1,4-Dibrom-*n*-hexan.

8·4 g 1,4-Dioxy-*n*-hexan werden im Bombenrohr mit Bromwasserstoff (aus 11·5 cm³ Brom und 30 cm³ Tetralin) unter Kühlung mit Wasser gesättigt, 19 cm³ bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure hinzugefügt und nach Einschmelzen 6 Stunden auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit Äther und Wasser aufgenommen, erst mit Wasser, dann mit verdünnter Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Chlorkalzium getrocknet und nach Verjagen des Äthers der Rückstand im Vakuum destilliert. Das 1,4-Dibrom-*n*-hexan geht dabei unter 10 mm fast vollständig zwischen 94 und 97° über. Ausbeute 14·4 g = 83% der Theorie.

0·1200 g Substanz gaben 0·1850 g AgBr.

Ber. für C₆H₁₂Br₂: Br 65·53%.

Gef.: 65·61%.

N-p-Toluolsulfonyl- α -äthylpyrrolidin.

Zu einer auf dem Wasserbad am Rückflußkühler siedenden Lösung von 29·8 g 1,4-Dibrom-*n*-hexan (1 Mol) und 20·9 g *p*-Toluolsulfamid (1 Mol) in 90 cm³ 95%igem Alkohol fügt man eine Lösung von 13·7 g Kaliumhydroxyd (2 Mol) in 13·7 cm³ Wasser und 137 cm³ Alkohol¹³ in fünf gleichen Teilen hinzu, derart, daß ein neuer Anteil immer erst nach Verbrauch des Alkalis zugesetzt wird. Nach ca. 13stündigem Kochen ist alles Alkali verbraucht. Der Alkohol wird aus dem Wasserbad möglichst vollständig abdestilliert, der Rückstand mit warmem Wasser und Benzol aufgenommen und die Benzollösung einige Male mit warmem Wasser gewaschen. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand in siedendem Wasserbad im Vakuum der Wasserstrahlpumpe getrocknet. Nach Erkalten kristallisiert der Rückstand leicht beim Reiben mit dem Glasstab. Man erhält einen dichten Kristallbrei, der aus Alkohol unter Eiskühlung umkristallisiert wird. Die Ausbeute an reinem *N-p*-Toluolsulfonyl- α -äthylpyrrolidin beträgt ca. 36% der Theorie. Der Schmelzpunkt des Körpers liegt bei 76·9° (korr.). Merkwürdigerweise

¹³ Diese Lösung ist nicht ganz homogen, daher wird vor jedem Zusatz gut durchgeschüttelt und schließlich der Rest mit wenigen Kubikzentimetern Wasser und Alkohol nachgespült.

liegt der Schmelzpunkt des *N-p*-Toluolsulfonyl-hexamethylenimins¹⁴ fast bei derselben Temperatur. Der Mischschmelzpunkt der beiden Präparate zeigt aber eine Depression von ca. 25°.

0·1310 g Substanz gaben 0·2971 g CO₂, 0·0936 g H₂O.

0·2936 g " " 13·92 cm³ N (18°, 758 mm)

0·1416 g " " 0·1353 g BaSO₄.

Ber. für C₁₃H₁₉O₂NS: C 61·60, H 7·56, N 5·53, S 12·66%.

Gef.: C 61·85, H 8·00, N 5·46, S 13·13%.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0·0045 g Substanz in 0·0719 g Kampfer gaben eine Depression von 9·8° (Mittel aus vier Bestimmungen).

Molekulargewicht:

Ber.: 253.

Gef.: 255.

Reindarstellung des freien α -Äthylpyrrolidins.

14 g reines *N-p*-Toluolsulfonyl- α -äthylpyrrolidin werden mit 42 cm³ konzentrierter Salzsäure (d 1·19) 8 Stunden auf 160° im Bombenrohr erhitzt. Man nimmt den Rohrinhalt mit Wasser auf, versetzt unter Wasserkühlung mit überschüssiger Kalilauge und destilliert mit Wasserdampf. Das stark alkalisch reagierende Destillat wird samt dem übergehenden Toluol in etwas mehr als der berechneten Menge Salzsäure aufgefangen. Sobald die übergehenden Tropfen nicht mehr alkalisch reagieren, unterbricht man die Destillation und dampft die aufgesammelte Lösung auf dem Wasserbad ein, bis der Rückstand nur noch schwach nach Salzsäure riecht. Der dunkel gefärbte Eindampfrückstand (fast reines α -Äthylpyrrolidin-hydrochlorid) erstarrt sogleich nach einigem Erkalten in schönen Kristallen, ist aber sehr hygroskopisch.

Die aus dem Hydrochlorid mit 50%iger Kalilauge freigemachte Base wird mit festem Kaliumhydroxyd und metallischem Natrium sorgfältig getrocknet. (Die mit Kaliumhydroxyd getrocknete Base gibt mit Natrium nur eine minimale Wasserstoffentwicklung, die nach wenigen Minuten ganz aufhört.) Bei der nun (nach vorsichtigem Dekantieren) folgenden Destillation geht das α -Äthylpyrrolidin sehr konstant bei 122·4° (korr.) unter 744 mm über. Ausbeute an reiner Base 2·5 g.

Das α -Äthylpyrrolidin ist eine farblose, leicht bewegliche, an der Luft schwach rauchende Flüssigkeit von starkem piperidinähnlichem Geruch. Beim Abkühlen auf -50° erstarrt es nicht (im Verlauf von ca. 45 Minuten). Für das spezifische Gewicht fanden wir $d_4^{15} = 0·844$, für den Brechungsexponenten $n_D^{15} = 1·4442$. Daraus ergibt sich nach der Lorentz-Lorenz-

¹⁴ Monatsh. Chem. 50, 1928, S. 401, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 137, 1928, S. 877.

schen Formel für die Molekularrefraktion $MR = 31.21$ ¹⁵. Berechnet man die Molekularrefraktion aus den Werten für C 2.418, H 1.100, N (in sekund. aliph. Amin) 2.499¹⁶, so folgt $MR = 31.31$.

Die freie Base ist in Wasser sehr leicht löslich. Sie reagiert (innerhalb kurzer Zeit) weder in saurer noch in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat, ihr Hydrochlorid entfärbt nicht Bromwasser.

Das α -Äthylpyrrolidin-hydrochlorid erhält man rein durch Eindampfen der mit Salzsäure neutralisierten (oder schwach angesäuerten) wässrigen Lösung der Base auf dem Wasserbad. Es erstarrt beim Erkalten kristallinisch, schmilzt unter 100° und ist, wie oben bereits erwähnt, sehr hygroskopisch.

0.1261 g Substanz gaben 0.1348 g AgCl.

Ber. für $C_6H_{14}NCl$: Cl 26.15 %.

Gef.: Cl 26.44 %.

Das aus dem Hydrochlorid dargestellte Platinsalz (orange-gelbe Kristalle) löst sich in kaltem Wasser ziemlich, in heißem sehr leicht, in kaltem Alkohol schwer, in heißem leicht. Sein Zersetzungspunkt liegt bei 190—191° bei langsamem Erhitzen. Zur Analyse wurde das aus Wasser umkristallisierte Salz über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet.

0.1293 g Substanz gaben 0.0411 g Pt.

Ber. für $C_{12}H_{28}N_2Cl_6Pt$: Pt 32.09 %.

Gef.: Pt 31.79 %.

Das Goldsalz erhält man durch Vermischen der konzentrierten Lösungen von Hydrochlorid und Goldchlorid. Beim Umkristallisieren aus heißem Wasser scheidet es sich ölig ab, erstarrt aber beim Erkalten kristallinisch. Es schmilzt scharf bei 96.2° (korr.), auch bei öfters wiederholtem Erstarrenlassen und Schmelzen.

0.1360 g Substanz gaben 0.0609 g Au.

Ber. für $C_6H_{14}NCl_4Au$: Au 44.90 %.

Gef.: Au 44.78 %.

Das Pikrat wird beim Vermischen der ätherischen Lösungen von Pikrinsäure und von freiem α -Äthylpyrrolidin als gelber kristallinischer Niederschlag erhalten. Es löst sich ziemlich leicht in Wasser, sehr leicht in Alkohol und kann aus Benzol gut umkristallisiert werden. Schmelzpunkt 85° (korr.).

0.0864 g Substanz (aus Wasser) gaben 0.1388 g CO_2 , 0.0457 g H_2O

0.1805 g „ gaben 0.0812 g H_2O .

Ber. für $C_{12}H_{16}O_7N_4$: C 43.88, H 4.92 %.

Gef.: C 43.81, H 5.92, 5.03 %.

¹⁵ Für das Hexamethylenimin ergibt sich mit Hilfe der für das spezifische Gewicht und den Brechungssexponenten ermittelten Werte (Monatsh. Chem. 48, 1927, S. 732, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 136, 1927, S. 732) $MR = 31.22$.

¹⁶ Roth und Eisenlohr, Refraktometrisches Hilfsbuch, Leipzig 1911.

α -Äthylpyrrolidin-phenylthioharnstoff entsteht beim Vermischen der alkoholischen Lösungen der freien Base und Phenylsenföl. Er ist auch im kalten Alkohol ziemlich leicht löslich. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 89° (korr.)

0·1492 g Substanz gaben 0·3645 g CO_2 , 0·1059 g H_2O .

Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$: C 66·60, H 7·74%.

Gef.: C 66·63, H 7·94%.

Das N,N -Dimethyl- α -äthylpyrrolidiniumjodid bildet sich beim Behandeln der freien Base mit überschüssigem Jodmethyl und Kalilauge in methylalkoholischer Lösung. Nach Abdestillieren des Methylalkohols, Eindampfen und Zusatz von konzentrierter Kalilauge scheidet sich das Jodmethylat ölig ab. Durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Äther wird es wieder ölig abgeschieden, kann aber leicht aus absolutem Alkohol kristallisiert erhalten werden. Es löst sich sehr leicht in Wasser und auch in absolutem Alkohol bei Zimmertemperatur und ist hygroskopisch. Seine Reinigung wird durch diese Umstände erschwert. Es schmilzt in zugeschmolzener Kapillare unscharf bei ca. 220° .

0·1234 g Substanz gaben 0·1132 g AgJ.

Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{J}$: J 49·76%.

Gef.: J 49·59%.