

Über das 2-Methyl-hexamethylenimin

Von

ADOLF MÜLLER und PAUL KRAUSS

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juli 1932)

Durch Reduktion des ϵ -Amino-*n*-amyl-methyl-ketons, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{NH}_2$, mit Natrium und Alkohol entsteht nach S. GABRIEL¹ das 2-Methyl-hexamethylenimin, $\text{NH} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CH}_2$, in sehr guter Ausbeute. Die Bildung dieser heptazyklischen Base erfolgt überraschend leicht. Denn im Gegensatz dazu verläuft der Übergang der ϵ -Amino-*n*-kapronsäure, $\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{COOH}$, in ihr Laktam, das Zykhöhexanonisoxim, $\text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CO}$, sehr wenig glatt²; desgleichen reagiert 1,6-Dibrom-*n*-hexan mit *p*-Toluolsulfamid nur in einer Ausbeute von zirka 26% d. Th. und 1,6-Dijod-*n*-hexan mit Methylamin oder Piperidin noch schwieriger unter Bildung siebengliedriger Ringe; ebenso entsteht das Hexamethylenimin durch Einwirkung von Alkali auf 6-Brom-*n*-hexylamin sehr unvollständig, während die thermische Zersetzung des salzsauren Hexamethylen-diamins unter Ringverengerung zum α -Äthylpyrrolidin führt³.

GABRIEL gibt bloß einen indirekten Beweis für die Konstitution seines 2-Methyl-hexamethylenimins, indem er zeigt, daß die in Betracht kommende Bildung kleinerer Ringe mit längerer Seitenkette (2-Äthyl-piperidin und 2-Propyl-pyrrolidin⁴) wegen der Verschiedenheit dieser Körper von der fraglichen Base nicht zutreffen könne. Für letztere bleibt daher nur die Konstitution eines 2-Methyl-hexamethylenimins übrig.

¹ S. GABRIEL, Ber. D. ch. G. 42, 1909, S. 1259.

² W. H. CAROTHERS und G. J. BERCHET, Journ. Amer. Chem. Soc. 52, 1930, S. 5289.

³ A. MÜLLER und Mitarbeiter, Monatsh. Chem. 48, 1927, S. 727, 58, 1931, S. 12, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 136, 1927, S. 727, 140, 1931, S. 12; Ber. D. ch. G. 61, 1928, S. 570 und die folgende Abhandlung in dieser Zeitschrift.

⁴ 2-Butyl-trimethylenimin und 2-Amyl-äthylenimin konnten wegen der Unbeständigkeit solcher Ringbasen gegen rauchende Salzsäure ohne weiteres ausgeschlossen werden.

Die Verschiedenheit der GABRIELSCHE Base vom 2-Äthylpiperidin ist allerdings gering. Da GABRIEL einen direkten Vergleich durch Mischschmelzpunkte nicht vornimmt und mit etwajigen Ungenauigkeiten in den Literaturangaben bezüglich des 2-Äthylpiperidins ⁵ gerechnet werden konnte, vermuteten A. MÜLLER und P. BLEIER ⁶ eine eventuell mögliche Identität des 2-Methyl-hexamethylenimins von GABRIEL mit 2-Äthylpiperidin.

Dem gegenüber wird in der vorliegenden Arbeit der strenge Beweis für die tatsächliche Konstitution der GABRIELSCHE Base als 2-Methyl-hexamethylenimin geliefert. Zunächst stellten wir nach LADENBURG ⁷ das 2-Äthylpiperidin-hydrochlorid (aus α -Pikolin über das Pikolyllalkin und Vinylpyridin) zum Vergleich rein dar. Die Angaben von LADENBURG, LIPP ⁵ sowie diejenigen von GABRIEL wurden bestätigt und die Verschiedenheit der beiden Basen außer jeden Zweifel gesetzt. Den direkten Beweis ergab folgendes.

1. Eine neue Synthese des 2-Methyl-hexamethylenimins aus der ϵ -Amino-*n*-heptylsäure ⁸ über ihr Laktam und Reduktion des letzteren mit Natrium und Alkohol: $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{COOH} \rightarrow$
 $\rightarrow \overline{\text{NH} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CO}} \rightarrow \overline{\text{NH} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CH}_2}$.

Die Identität der so erhaltenen mit der nach GABRIEL dargestellten Base wurde durch Mischproben der Hydrochloride und der N-Benzolsulfonyl-derivate sichergestellt.

2. Die oxydative Aufspaltung des (auf jedem der beiden Wege gewonnenen) *N-Benzolsulfonyl-2-methyl-hexamethylenimins*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_2 \cdot \overline{\text{N} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CH}_2}$, mit Kaliumpermanganat ⁹ zu *N-Benzolsulfonyl- ϵ -amino-*n*-heptylsäure*,



die sich durch den Mischschmelzpunkt als identisch erwies mit einem synthetischen Produkt von unzweifelhafter Konstitution ⁸.

⁵ A. LIPP, Ber. D. ch. G. 33, 1900, S. 3513.

⁶ A. MÜLLER und P. BLEIER, Monatsh. Chem. 56, 1930, S. 392, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 139, 1930, S. 628.

⁷ A. LADENBURG, Liebigs Ann. 301, 1898, S. 128; Ber. D. ch. G. 43, 1910, S. 2378. Vgl. dazu auch W. KOENIGS und G. HAPPE, ebenda 35, 1902, S. 1345; A. LIPP und J. RICHARDS, ebenda 37, 1904, S. 738; K. LÖFFLER und A. GROSSE, ebenda 40, 1907, S. 1327.

⁸ Siehe darüber die voranstehende Abhandlung.

⁹ Über ähnliche Oxydationen bei anderen Ringbasen vgl. C. SCHOTTEN und W. SCHLÖMANN, Ber. D. ch. G. 24, 1891, S. 3690; A. TÖBL und F. FRAMM, ebenda 27, 1894, S. 2014.

Rückschließend wird dadurch auch die siebengliedrige Ringstruktur des genannten Laktams bewiesen.

Durch Reduktion von ϵ -Amino-*n*-amyl-phenyl-*keton*, (ϵ -Amino-kaprophanon), $C_6H_5 \cdot CO \cdot (CH_2)_5 \cdot NH_2$, bildet sich nach GABRIEL das 2-Phenyl-hexamethylenimin, dessen Konstitution aus Analogiegründen angenommen wird. Wir stellten das Hydrochlorid der Base nach GABRIEL her. Zum Vergleich bereiteten wir das 2-Benzyl-piperidin durch Reduktion des 2-Benzylpyridins nach A. TSCHITSCHIBABIN¹⁰, dessen Angaben wir ebenso wie diejenigen von GABRIEL bestätigen können. Die beiden Basen erwiesen sich als durchaus verschieden. Die Konstitution des GABRIELSCHEM 2-Phenyl-hexamethylenimins besteht demnach höchstwahrscheinlich zu Recht.

Durch die vorliegende Arbeit wird die Erleichterung der Siebenring-Bildung beim 2-Methyl-hexamethylenimin unter dem Einfluß des Methyls experimentell gesichert. Dieses sowie das analoge Verhalten bei der Laktambildung aus der ϵ -Amino-*n*-heptylsäure kann mit der Begünstigung der Ringschließung durch Substitutionen in der Kohlenstoffkette beim Homo-tetrahydrochinolin und Dipensäureimid verglichen werden¹¹.

Experimenteller Teil.

(Bearbeitet von PAUL KRAUSS.)

α -Äthyl-piperidin.

Aus dem α -Pikolin des Handels wurde nach LADENBURG¹² und STOEHR¹³ über das Hg-Salz reines α -Pikolin hergestellt. Dieses kondensierte man nach Angaben der Literatur⁷ mit Formaldehyd zum α -Pikolytalkin (2-[β -Oxyäthyl]pyridin). Dabei halten wir es für vorteilhaft, die berechnete Menge 40%iger Formaldehydlösung zu verwenden und auf 120° 10—12 Stunden zu erhitzen (LÖFFLER). Statt die Base mit Kaliumkarbonat abzuschneiden und in Chloroformlösung zu trocknen (LIPP), spült man besser den Rohrinhalt (nach Erhitzen des Pikolins mit Formalin) mit Wasser in einen Destillierkolben, treibt (ohne Zusatz von Lauge) das unveränderte α -Pikolin (zur Rückgewinnung) mit Wasserdampf über, destilliert aus dem Rückstand Wasser und Formaldehyd, erst aus schwach angewärmtem, dann aus

¹⁰ A. TSCHITSCHIBABIN, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 33, 1901, S. 249 (Chem. Centr. 1901, II S. 127); 34, 1902, S. 508 (Chem. Centr. 1902, II S. 597); A. TSCHITSCHIBABIN und P. RJUMSCHIN, ebenda 47, 1915, S. 1297 (Chem. Centr. 1916, II S. 146).

¹¹ Vgl. MEYER-JACOBSON, Lehrbuch d. organ. Chem., 1. und 2. Aufl. II. Bd. 3. Teil, S. 1563 f.

¹² A. LADENBURG, Liebigs Ann. 247, 1888, S. 5.

¹³ C. STOEHR, J. prakt. Chem. 42, 1890, S. 421.

siedendem Wasserbad bei zirka 10 mm möglichst vollständig ab und destilliert den Rückstand (nach Umspülen mit Chloroform) mehrmals im Vakuum.

Das α -Pikolyllalkin (Kp.₁₁ 115—117°) wurde mit Bromwasserstoffsäure und Phosphor und darauf mit Salzsäure und Zinkstaub behandelt. Nach Übersättigen mit Alkali sollte⁷ bei der Wasserdampfdestillation α -Äthylpyridin übergehen. Statt dessen enthielt unser Destillat *Vinylpyridin*, wie aus dem Verhalten der Base während der Destillation (teilweise Verharzung) und gegen alkalische Permanganatlösung geschlossen werden konnte.

Zur Darstellung des α -Äthylpiperidins ließen wir eine Lösung von 5.1 g Vinylpyridin (Kp. 157—162°) in 380 g absolutem Alkohol auf 38 g Natrium in großen Stücken fließen. Das durch Wasserdampfdestillation und Eindampfen mit Salzsäure gewonnene Hydrochlorid wurde durch Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Azeton gereinigt. Wir fanden den Schmelzpunkt des luftbeständigen *salzsauren α -Äthylpiperidins* bei 182 bis 182.5° (korr. ohne jede Zersetzung) in angenäherter Übereinstimmung mit den Angaben von LADENBURG und LIPP.

2-Methyl-hexamethylenimin nach GABRIEL¹.

Die als Ausgangsmaterial dienende *N-Benzoyl- ϵ -amino-n-kapronsäure* bereitet man am einfachsten durch Überführung des Zylohexanon-oxims nach WALLACH¹⁴ in das Isoxim mit Schwefelsäure, Neutralisieren mit zirka 30%iger Natronlauge, Absaugen vom Natriumsulfat, fünfstündiges Kochen des Filtrates mit überschüssiger verdünnter Natronlauge, Benzoylierung unter Eiskühlung, Ausfällen mit Salzsäure und Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle.

Bei der Reduktion des rohen salzsauren *ϵ -Amino-n-amyl-methylketons* (4.8 g) erhielten wir das fast reine *2-Methyl-hexamethyleniminhydrochlorid* (nach Abpressen auf Ton, Kochen mit Tierkohle in alkoholischer Lösung und Eindampfen) in einer Ausbeute von 50% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Azeton (worin es etwa ebenso schwer löslich ist wie das salzsaure α -Äthylpiperidin) schmilzt das Präparat unzersetzt bei 200° (korr.); nach GABRIEL bei 196°. Die C, H-Bestimmung ergab gute Übereinstimmung mit den berechneten Werten. Der Mischschmelzpunkt mit dem obigen Hydrochlorid des α -Äthylpiperidins wurde bei zirka 170° gefunden.

Die Schmelzpunkte der aus dem reinen 2-Methyl-hexamethylenimin von uns hergestellten Derivate (*Chloraurat* 95—96°, *Pikrat* 134°, *N-Benzolsulfonylderivat* 78°) stimmten mit den von GABRIEL angegebenen gut überein.

Das noch nicht bekannte *N-Benzoyl-2-methyl-hexamethylenimin* (nach SCHOTTEN-BAUMANN) siedet bei 185—187° (13 mm).

Reduktion des 7-Keto-2-methyl-hexamethylenimins.

3.95 g des Körpers (aus ϵ -Amino-n-heptylsäure⁸) in 198 g absol. Alkohol wurden auf 19.8 g Natrium (in großen Stücken)

¹⁴ O. WALLACH, Liebigs Ann. 312, 1899, S. 183, 187; vgl. auch L. RUZICKA, Helv. chim. Acta 4, 1921, S. 477.

innerhalb 10 Minuten fließen gelassen und letzteres durch Erhitzen unter Rückfluß (Ölbad) gelöst. Bei der nun folgenden Wasserdampfdestillation wechselten wir die Vorlage, sobald der Alkohol, der die Base mit sich führt, im wesentlichen übergetrieben war. Die folgenden wässerigen Fraktionen ergaben nach Ansäuern mit Salzsäure und Eindampfen braune sirupöse Rückstände, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Aus dem alkoholischen Destillat hinterblieben 0·4 g eines bräunlichen *Hydrochlorides* (8·6% d. Th.), das sich durch Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Azeton gut reinigen ließ. Das ganz farblose Salz, sowie das daraus hergestellte *N-Benzolsulfonyl*derivat (aus 50%igem Alkohol) erwiesen sich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkte als völlig identisch mit den nach GABRIEL gewonnenen Präparaten.

Oxydative Aufspaltung des *N-Benzolsulfonyl-2-methyl-hexamethylenimins*¹⁵.

Zu 0·194 g Substanz (Schmelzpunkt 78°) in 12·6 cm³ Wasser (in mit Uhrglas bedecktem 100 cm³-Erlenmeyerkolben) wurde auf lebhaft siedendem Wasserbad eine Lösung von 0·178 g *Kaliumpermanganat* (die theoretische Menge + 10%) in 5·4 cm³ Wasser in 10 Anteilen zugesetzt unter sehr oft wiederholtem Umschwenken des Kolbens während der Gesamtdauer der Oxydation (zirka 21 Stunden). Ein neuer Zusatz erfolgte immer erst nach Verbrauch des vorhergehenden. Nach Erkalten kristallisierte ein großer Teil des unveränderten Körpers aus, der nach Filtration und Lösen des Braunsteins mit verdünnter schwefeliger Säure in der Nutsche leicht zurückgewonnen werden konnte (0·144 g). Das alkalische Filtrat wurde auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand mit sehr wenig kaltem Wasser aufgenommen, von etwas Benzolsulfamid abfiltriert und mit konzentrierter Salzsäure gefällt. Das ausgeschiedene Öl erstarrte nach wenigen Minuten und erwies sich als fast reine *N-Benzolsulfonyl-ε-amino-n-heptylsäure* (zirka 7 mg); Schmelzpunkt 97—97·5°, nach Umkristallisieren aus Wasser 99—100°. Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat⁸ 99—100°.

4·627 mg Substanz (Schmp. 97—97·5°) gaben 9·136 mg CO₂, 2·780 mg H₂O.
Ber. für C₁₃H₁₉O₄NS (285·22): C 54·69, H 6·71%.
Gef.: C 53·85, H 6·72%.

¹⁵ Versuche zur Permanganatoxydation des *N-Benzoyl-2-methyl-hexamethylenimins* verliefen ungünstig.

Wie wir uns durch mehrere Oxydationsversuche überzeugt haben, wird nur etwa ein Viertel der Substanz vom Kaliumpermanganat angegriffen und bloß zirka 12% von jenem werden als Benzolsulfonyl-amino-säure gewonnen.

α -Benzylpyridin.

Die Methode von A. TSCHITSCHIBABIN¹⁰ zur Darstellung dieses Körpers durch Erhitzen von *Pyridin* mit *Benzylchlorid*, wobei ein über die Pikrate trennbares Gemisch von α - und γ -Benzylpyridin erhalten wird, ist, wie aus der Literatur¹⁶ ersichtlich, von verschiedenen Forschern modifiziert und nicht immer mit Erfolg angewendet worden. Die Schwierigkeit liegt hier in der Trennung der Pikrate. Nach CROOK und Mc ELVAIN und nach v. BRAUN und PINKERNELLE gelingt die Trennung durch Umkristallisieren aus Alkohol. Wir haben die Vorschrift der beiden erstgenannten Forscher nachgearbeitet, ohne daß es gelungen wäre, durch Umkristallisieren aus Alkohol eine Trennung der Pikrate herbeizuführen (vielleicht infolge ungenügender fraktionierter Destillation). Unsere auf Grund der Arbeit von TSCHITSCHIBABIN angestellten Versuche führten zu folgendem Verfahren, das mit Sicherheit gelingt.

Man stellt nach TSCHITSCHIBABIN und RJUMSCHIN¹⁰ oder nach CROOK und Mc ELVAIN¹⁶ das Gemisch der beiden isomeren Benzylpyridine her und bewirkt durch mehrmalige fraktionierte Destillation eine angenäherte Trennung. Etwa 1 g der an α -Benzylpyridin reichsten Fraktion löst man in wenig Alkohol und fällt mit etwas weniger als der berechneten Menge (in wenig heißem Alkohol gelöster) Pikrinsäure. Einen Teil des (mit etwas Alkohol gewaschenen und getrockneten) Niederschlages kristallisiert man aus möglichst wenig heißem Azeton um, wobei man die Lösung langsam abkühlen läßt. Dadurch entstehen einige derbe, gut ausgebildete Kristalle von α -Pikrat, eventuell neben Nadeln des γ -Derivates. Durch vorsichtiges Waschen mit sehr wenig kaltem Azeton gehen letztere leicht in Lösung und das reine α -Pikrat bleibt zurück. — Mißlingt das (infolge zu geringen Gehaltes der verwendeten Fraktion an α -Benzylpyridin), so fällt man die konzentrierte alkoholische Lösung der innerhalb weniger Grade siedenden α -Fraktion (zirka 3 g) mit der berechneten Menge heißer alkoholischer Pikrinsäure fraktioniert in fünf Teilen, derart, daß nach der ersten Fällung der Niederschlag rasch abgesaugt und mit wenig kaltem Alkohol gewaschen wird, worauf das Filtrat neuerdings mit dem zweiten Fünftel Pikrinsäurelösung gefällt wird usw. Die einzelnen Fällungen enthalten die α - und γ -Verbindung in verschiedenem Verhältnis. Man kristallisiert Proben davon aus Azeton um, wie oben angegeben, und erhält sicher aus der einen oder anderen Fällung die derben Prismen des α -Pikrates.

Ist man einmal im Besitze dieser Kristalle, so ist die Trennung der Hauptmenge sehr leicht ausführbar. Das Pikratgemisch wird in möglichst

¹⁶ E. KOENIGS und Mitarbeiter, Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 934, 59, 1926, S. 1717; vgl. dagegen A. TSCHITSCHIBABIN und Mitarbeiter, ebenda 58, 1925, S. 1580; F. B. LA FORGE, Journ. Amer. Chem. Soc. 50, 1928, S. 2484; F. BRYANS und F. L. PYMAN, Journ. Chem. Soc. London, 1929, S. 550; K. E. CROOK und S. M. Mc ELVAIN, Journ. Amer. Chem. Soc. 52, 1930, S. 4007; J. v. BRAUN und W. PINKERNELLE, Ber. D. ch. G. 64, 1931, S. 1872; J. OVERHOFF und J. P. WIBAUT, Rec. trav. chim. 50, 1931, S. 964.

wenig Azeton unter Rückfluß auf dem Wasserbad gelöst, nach freiwilligem Erkalten bis auf Raumtemperatur (zirka 22°) die übersättigte Lösung mit dem reinen α -Pikrat geimpft und ruhig stehengelassen. Meist scheiden sich nach kurzer Zeit sehr schön ausgebildete derbe Prismen des α -Pikrates aus, die fast rein sind. Man saugt bald ab und wäscht mit sehr wenig kaltem Azeton. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Alkohol oder nötigenfalls aus Azeton wird das α -Benzylpyridinpikrat ganz rein, vom Schmelzpunkt 141-6° (korr.), erhalten. Aus den Azeton-Mutterlaugen kann man durch Konzentrieren und Impfen eventuell noch mehr von der α -Verbindung gewinnen.

Um die freie Base darzustellen, setzt man zur Aufschlammung des reinen Pikrates in viel heißem Wasser allmählich unter starkem Umschwenken verdünnte Natronlauge in sehr geringem Überschuß zu, schüttelt die heiße Lösung mit Benzol aus, wäscht mit Wasser, destilliert aus der farblosen Lösung das Benzol aus dem Wasserbad ab und entfernt den Rest von Benzol und Wasser im Vakuum aus siedendem Wasserbad. Bei der anschließenden Vakuumdestillation siedet das α -Benzylpyridin völlig konstant bei 137° unter 11 mm.

α -Benzyl-piperidin.

Diese Base wurde durch Reduktion von ganz reinem α -Benzylpyridin mit Natrium und Alkohol nach TSCHITSCHIBABIN¹⁰ leicht erhalten und daraus das luftbeständige Hydrochlorid, Schmelzpunkt 137—138°, das Chloraurat, Schmelzpunkt 166—167° (unter schwacher Zersetzung), und das Pikrat, Schmelzpunkt 156° (alle Werte korr.), dargestellt. Die Schmelzpunkte stimmen mit den Angaben von TSCHITSCHIBABIN gut überein.

2-Phenyl-hexamethylenimin.

Durch Reduktion des salzsauren ϵ -Amino-kaprophens nach GABRIEL mit Natrium und Alkohol erhielten wir das Hydrochlorid des 2-Phenylhexamethylenimins in recht guter Ausbeute. Es erwies sich als luftbeständig und schmolz bei 210—211° (korr.). GABRIEL gibt seinen Schmelzpunkt mit 205—206° an.