

1-Methoxybuten-(1)-on-(3) und primäre Amine

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 5. März 1962)

1-Methoxybuten-(1)-on-(3), mit primären aliphatischen Aminen kondensiert und mit HCl behandelt, gibt über die nicht isolierten Alkylaminobutenone in Ausbeuten von 40—50% d. Th. N-Alkyl-2-methyl-5-acetylpyridiniumsalze. Diese lassen sich direkt oder über Zwischenstufen zu N-Alkylcopellidin und N-Alkylisocopellidin (1-Alkyl-2-methyl-5-äthylpiperidin) reduzieren. Die Struktur der quartären Pyridiniumsalze wurde durch Synthese des N-Methylderivates, die Struktur der Hydrierungsprodukte durch Abbau bewiesen.

Bei Versuchen zum Aufbau des Benzochinolinringystems aus den Komponenten Homoveratrylamin, Acetessigaldehyd [in Form von 1-Methoxybuten-(1)-on-(3)] und Formaldehyd konnten wir neben Dimethoxytetrahydroisochinolin in 40% Ausbeute nur ein Reaktionsprodukt (Ia) als Salz isolieren, das durch Kondensation von 1 Mol Amin mit 2 Mol Methoxybutenon entstanden war. Diese Verbindung (Ia) wurde in der Folge aus Methoxybutenon und Homoveratrylamin in Äther unter nachfolgendem Ansäuern mit Äther/HCl und Erwärmen der Salze in Chloroformlösung dargestellt (Vers. 1a).

Nach der Elementaranalyse (C, H, N, Cl) liegt eine Verbindung der Summenformel $C_{18}H_{22}NO_3Cl$ vor, entsprechend (Ia) (bei unsymmetrischer Kondensation). Einige Derivate jedoch [vgl. Werte für das Phenylhydrazon Vers. 1c, Hydroxyverbindung (IIIa) (Vers. 2)] analysieren um 1 H_2O reicher, entsprechend (II) bzw. dessen Dehydrierungsprodukt (symmetrische Kondensation).

Das IR-Spektrum von (Ia) zeigt eine Carbonylbande bei $5,86 \mu$, die bei der mit Pd/C als Katalysator in Eisessig erfolgten Reduktion mit Wasserstoff unter Atmosphärendruck zum Carbinol (IIIa) (Vers. 2)

verschwindet. Eine weitere starke Absorption bei $6,1 \mu$ könnte unter Umständen als Carbonylbande eines vinylogenen Säureamides (z. B. II) gedeutet werden. Die Absorption im UV, λ_{\max} $275 \text{ m}\mu$ mit $\epsilon = 6500$, bei (Ia) läßt auf einen aromatischen Heterocyclus, Pyridon- oder Pyridiniumsalzstruktur schließen. Die wäßrige Lösung des Salzes (Ia) reagiert neutral. Aus dieser kann mit Ammoniak eine gelbe zersetzliche amorphe Base gefällt werden, aus welcher mit Äther/HCl (Ia) quantitativ regenerierbar ist. Eine analoge Behandlung von (Ia) mit Hydrazin (Vers. 4) führt zur Aufspaltung des heterocyclischen Ringes. Unter den Reaktionsprodukten konnte Homoveratrylamin zu 80% d. Th. isoliert werden. Die aus (Ia) mit NH_3 erhältliche Base gibt bei der Methylierung ein farbiges Salz der Zusammensetzung $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{J}$ (Vers. 3), dessen Konstitution nicht ermittelt wurde.

Da die geschilderten Daten keine eindeutige Aussage über das C-Skelett von (Ia) zuließen und auf Grund analytischer Schwierigkeiten (siehe unten und experimenteller Teil) auch die Summenformeln unserer Verbindungen (I) und ihrer Derivate nicht sicher waren, wurde ein klassischer Strukturbeweis auf dem Wege der Totalreduktion und des mehrmaligen *Hofmann*abbaues des Reduktionsproduktes durchgeführt.

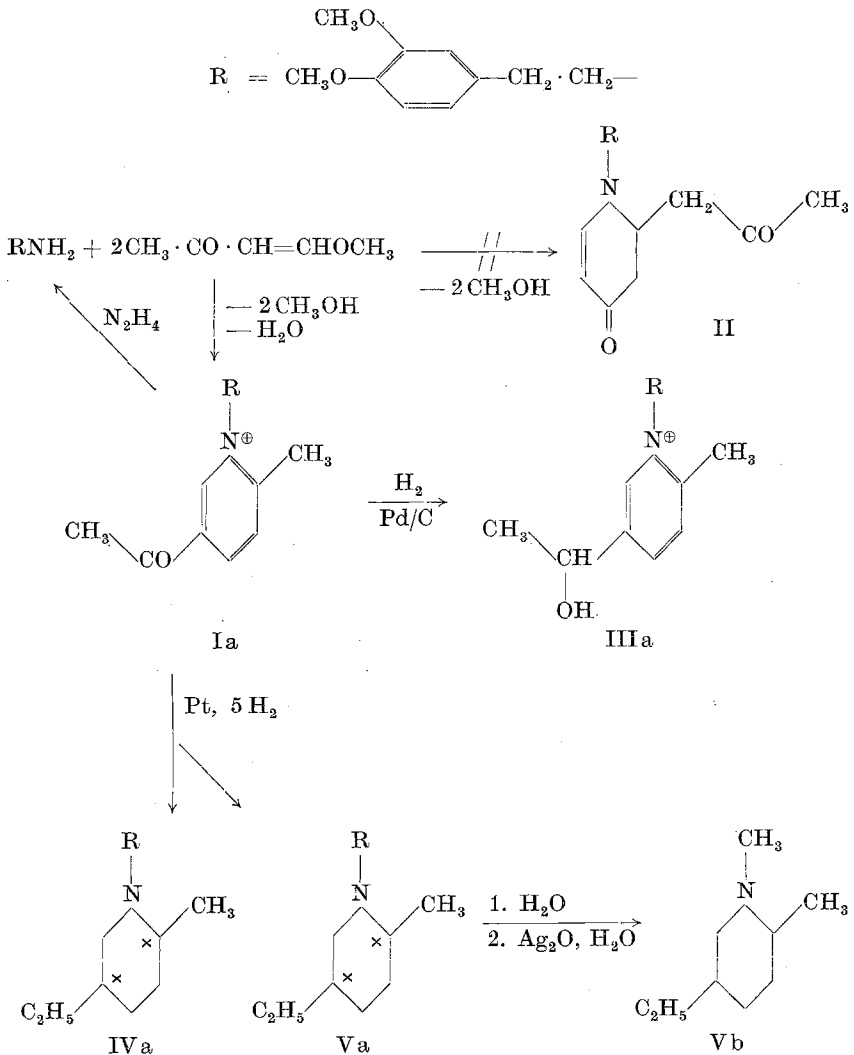
Die Reduktion mit H_2/Pt in salzsaurer Lösung bei Atmosphärendruck lieferte unter Aufnahme von 5 Mol H_2 zwei gesättigte tert. Basen (IVa) und (Va) $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (Vers. 5). Keines der beiden Reduktionsprodukte war ident mit dem zu ihnen isomeren N-Homoveratrylconiin ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2$) (Vers. 6), welches aus einem „symmetrischen“ Kondensationsprodukt (II) erhalten werden sollte.

Ein an (Va) vorgenommener *Hofmann*abbau (Vers. 7) lieferte neben 3,4-Dimethoxystyrol eine Base $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ (Vb). Diese Base wurde in der Folge auf dem kürzeren Wege der Kondensation von Methylamin mit Methoxybutenon (Vers. 8 u. 9) und Reduktion des über das Perbromid gereinigten Kondensationsproduktes (Ib) mit H_2/Pt in salzsaurer Lösung neben einer stereoisomeren Verbindung (IVb) erhalten (Vers. 10).

Wurde (Ib) statt mit Pt/HCl in Gegenwart von *Raney*-Ni in einem Acetatpuffer reduziert, dann konnte neben einer dritten Base $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ (VII) eine Hydroxyverbindung $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$ (VIII) isoliert werden (Vers. 11), die über das Chlorid in die Base $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ (Vb) übergeführt wurde (Vers. 12). Diese erwies sich außerdem als ident mit dem *Hofmann*abbau-Produkt der Homoveratrylverbindung (Va).

Wurde die N-Methylverbindung (Ib) in Gegenwart von Pd/C in Eisessig reduziert, dann wurde nur 1 Mol H_2 aufgenommen und die Hydroxyverbindung (IIIb) erhalten. Diese lieferte mit Thionylchlorid ein Chlorchlorid, welches durch reduktive Entchlorung das Pyridiniumchlorid (VI) ergab (Vers. 13), ein Beweis dafür, daß die Verbindungen (I) quartäre, alkylierte Pyridiniumsalze darstellen.

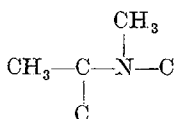
Formelübersicht 1



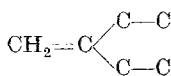
Methylierung und *Hofmann*abbau der Verbindungen (Vb) und (IVb) (Vers. 14 und 15) gaben aus beiden Verbindungen das gleiche ungesättigte Amin (X) mit einer Vinylgruppe (starke Banden im IR bei 10,1 und 11,05 μ , die bei der Reduktion verschwinden). Beim Abbau wurde also ein Asymmetriezentrum beseitigt; zugleich Beweis für die Gruppierung (A) in (Vb) und (IVb).

Die zweite Stufe des *Hofmann*abbaues am reduzierten und methylierten (X) lieferte ein Olefin (IX) (Vers. 16) mit der Gruppierung (B); denn

die Ozonolyse gab Formaldehyd, das IR-Spektrum zeigte eine starke Bande bei $11,3 \mu$ mit Oberbande bei $5,62 \mu$, welche im Reduktionsprodukt (XI) nicht vorhanden ist, und das Reduktionsprodukt (XI) besitzt keine Isopropylgruppe (nur eine starke Bande der sym. Methyldeformation bei $7,3 \mu$). Also mußte das β -C-Atom des Piperidinringes [die Ringgröße des Heterocyclus ergibt sich schon aus (VI)] eine Äthylgruppe tragen, da schon die Summenformel keine höhere Alkylgruppe mehr erlaubt.



A



B

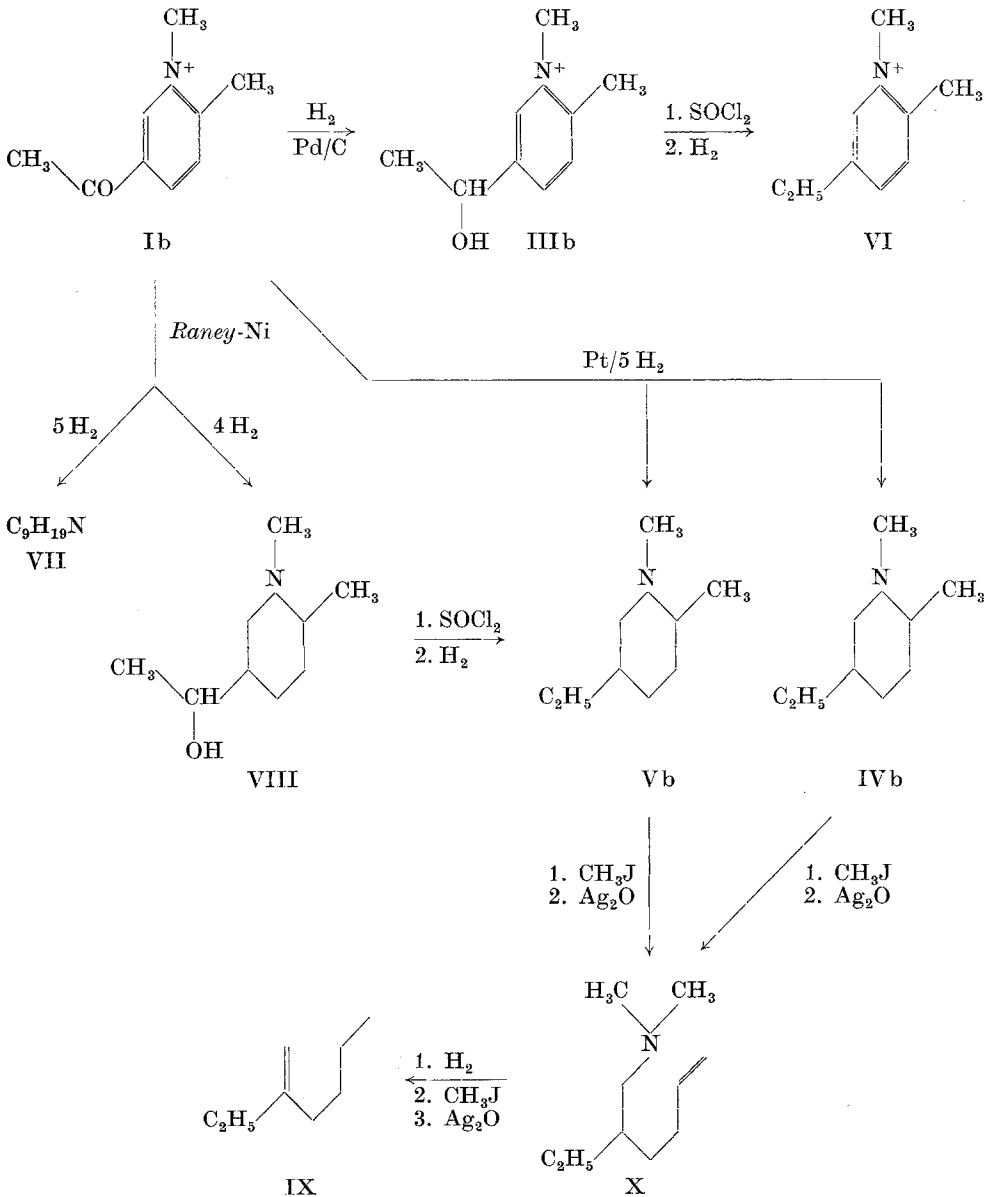
Damit ergibt sich für (IVb) und (Vb) die Struktur des N-Methylcopellidins bzw. N-Methylisocopellidins. Das N-Methylcopellidin ist bereits beschrieben¹, doch weichen die Schmelzpunktangaben an den verschiedenen Derivaten ganz erheblich von den von uns festgestellten Daten der beiden Verbindungen ab [vgl. Aufstellung im exper. Teil (Vers. 10)]. Die dritte zu (IVb) und (Vb) isomere Verbindung $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ (VII), die durch *Raney*-Ni-Reduktion von (Ib) in Na-acetat-alkalischem Medium erhalten wurde, muß demnach ein anderes C-Skelett besitzen, da beim 2-Methyl-5-äthylpiperidin nur die beiden Racemate entsprechend (IV) und (V) möglich sind. Die Zeretzlichkeit von (Ib) schon in bicarbonatalkalischem Medium läßt eine Veränderung des C-Skelettes bei der *Raney*-Ni-Reduktion plausibel erscheinen.

Aus der Struktur der Reduktionsprodukte ergibt sich die Struktur der Ausgangsverbindungen (I) als N-Alkyl-2-methyl-5-acetylpyridiniumsalze. Der letzte Beweis hierfür war nicht mehr schwierig, denn das 2-Methyl-5-acetylpyridin ist bereits bekannt. Diese Verbindung wurde schon von *Benary*² durch Reaktion von NH_3 mit dem Na-Enolat des Formylacetons erhalten. Das auf diesem Wege gewonnene 2-Methyl-5-acetylpyridin wurde in das Methojodid und Methobromid übergeführt und diese mit unseren Produkten (Ib) verglichen und nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum ident befunden. Damit ist auch die Struktur der Ausgangsverbindungen (I) gesichert. Einige Beobachtungen erklären sich zwanglos. Die aus (Ia) mit NH_3 erhaltliche, zersetzliche Base ist als Anhydrobase aufzufassen. Die Alkalilabilität der Quartärsalze wird verständlich, wenn sie auch in dieser extremen Form (Fällung der Anhydrobase schon mit NH_3 , Zeretzlichkeit der Methylanalogen schon in bicarbonatalkalischem Medium) sonst u. W. nicht beobachtet

¹ A. Ladenburg und Dürkopf, Ann. Chem. **247**, 92 (1888).

² E. Benary und H. Psille, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 828 (1924).

Formelübersicht 2



wird. Die Analysenwerte zwingen für die meisten Derivate von (I) (vgl. exper. Teil) zur Annahme schwer entfernbaren Kristallwassers. Die Spaltbarkeit von (Ia) schon mit Hydrazin nimmt Wunder, ebenso das Ergebnis der C-Methylbestimmung nach *Kuhn-Roth* an (Ia), das den

Wert 0 erbrachte. Schwer verständlich sind auch die Ergebnisse der Elementaranalyse an sämtlichen Derivaten von (V) und (VIII) [sechs Verbindungen wurden analysiert, eine davon (Va) mehrmals aus unabhängig voneinander dargestellten Proben], die sehr gut auf eine um 1 H₂ ärmere Verbindung stimmen, während (IV) und Derivate immer tadellos analysierten. Erst das Massenspektrum von (Vb), für dessen Aufnahme und Interpretation wir den Herrn Dr. K. Biemann und Dr. W. Vetter, Mass. Institute of Technology, Cambridge (Mass.) sehr zu Dank verpflichtet sind, und das Ergebnis des Hofmannabbaues an (IVb) und (Vb) (siehe oben) widerlegten die ursprüngliche Annahme einer bicyclischen Struktur für die Verbindungen (V).

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit sei Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider, für sachliche Unterstützung der Firma Hoffmann-La Roche (Wien und Basel) gedankt. Für die Bereitstellung von Acetessigaldehydacetal sei auch an dieser Stelle den Chemischen Werken Hüls, Herrn Direktor W. Franke, gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: N-Homoveratryl-2-methyl-5-acetylpyridiniumchlorid (Ia)

35 g Homoveratrylamin wurden in 90 ml Äther gelöst und 53 g Methoxybutenon zugegeben. Nach Abklingen der Reaktion, die sich durch Sieden des Äthers bemerkbar machte, wurde noch 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Mit Äther-HCl wurden die basischen Bestandteile als schmieriges Kristallinat gefällt und dieses nach Abdekantieren des Äthers in 100 ml CHCl₃ 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit 200 ml Aceton versetzt und der Kristallisation in der Kälte überlassen. (Ia) wurde in schwach gelb gefärbten Nadeln (32 g, d. s. 49% d. Th.) erhalten, die bei 220–230° u. Zers. schmolzen. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

C₁₈H₂₂NO₃Cl (335,80). Ber. C 64,40, H 6,61, N 4,17, Cl 10,58, CH₃ 4,46.
Gef. C 62,28, H 6,87, N 4,13, Cl 10,44, CH₃ 0,36.

λ_{\max} (Wasser): 275 m μ , ϵ = 6500; 228 m μ , ϵ = 11 500.

IR (fest, KBr) 5,86 μ (s), 6,1 μ (s).

Das Chlorid ist in H₂O sehr leicht, in Äthanol mittelgut, in Aceton und CHCl₃ schwer löslich. Das durch Eingießen der wäbr. Lösung in eine NaJ enthaltende Acetonlösung erhaltene Jodid schmilzt bei 188°. Die wäbr. Lösung des Chlorides reagiert neutral (pH 7). Mit konz. wäbr. NH₃ kann aus der wäbr. Lösung des Quartärsalzes eine gelbe zersetzliche Anhydrobase gefällt werden [λ_{\max} Äthanol: 390 m μ , ϵ = 3500; 329 m μ , ϵ = 22 800; IR (CHCl₃): 5,94 μ (m), 6,05 Schulter 6,16 μ (s)]. Die Anhydrobase ist mit äther. HCl aus der CHCl₃-Lösung in guter Ausbeute wieder in das Quartärsalz überführbar.

Das Chlorid (Ia) ist in neutralem oder saurem Medium stabil und wird in diesen Medien von Oxydationsmitteln [Hg(OAc)₂, K₂Cr₂O₇] nicht angegriffen. Sodalösung führt zur Fällung der Anhydrobase, daneben entstehen bei längerer Einwirkungsdauer wasserlösliche Farbstoffe.

Das auf die übliche Weise gewonnene *Phenylhydrazon* des Chlorides (Ia) kristallisiert aus Aceton in gelben Nadeln, Zersp. 138—139°. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{24}H_{28}N_3O_2Cl \cdot H_2O$ (443,96). Ber. C 65,00, H 6,83, N 9,48, CH_3O 13,98.
Gef. C 64,64, H 6,94, N 9,49, CH_3O 12,92.

Versuch 2: N-Homoveratryl-2-methyl-5-(α -hydroxyäthyl)-pyridiniumchlorid (IIIa)

12 g Chlorid (Ia) wurden in 50 ml Eisessig mit Pd/C als Katalysator bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Die Hydrierung blieb nach Aufnahme von 970 ml H_2 (0,95 Mol) stehen. Sie wurde abgebrochen, filtriert und der Eisessig im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde aus Äthanol—Aceton umkristallisiert. 9,7 g (IIIa), Schmp. 170°. Zur Analyse wurde aus demselben Lösungsmittelgemisch umkristallisiert.

$C_{18}H_{24}NO_3Cl \cdot H_2O$ (355,87). Ber. C 60,70, H 7,36, N 3,93, CH_3O 17,45.
Gef. C 59,31, H 7,57, N 4,09, CH_3O 17,80.

λ_{max} (Wasser): 275 m μ , ϵ = 6800; 228 m μ , ϵ = 11 000.

IR (in $CHCl_3$): 2,95 μ (s), 6,05 μ (m), 6,2 μ (m).

Das Chlorid ist in Eisessig und Alkohol mittelgut, in Aceton schwer und in Wasser, Säure und Lauge leicht löslich. Die Stabilität in Alkalilauge ist gegenüber der Carbonylverbindung wesentlich erhöht. Erst längeres Erwärmen mit 5proz. NaOH führt unter Verharzung zur Abscheidung brauner Flocken.

Das aus alkohol. Lösung mit NaJ in Aceton dargestellte quartäre Jodid schmilzt bei 175° und ist in Alkohol leicht, in Aceton schwer löslich.

Versuch 3: Umsetzung des N-Homoveratryl-2-methyl-5-acetylpyridiniumchlorides mit Methyljodid

3,5 g Chlorid (Ia) wurden in Wasser gelöst, mit konz. wäbr. NH_3 versetzt, der gelbe amorphe Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Er wurde in Methanol gelöst und nach Zugabe von CH_3J im Glasautoklaven 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen rotorangen Kristalle (1,6 g) wurden durch Umkristallisation aus Methanol zur Analyse gereinigt und schmolzen bei 207°.

$C_{19}H_{24}NO_3J$ (441,31). Ber. C 51,70, H 5,44, N 3,18, J 28,80, CH_3O 14,10.
Gef. C 51,74, H 5,42, N 3,41, J 28,28, CH_3O 14,03.

λ_{max} (Wasser): 275 m μ , ϵ = 5800; 228 m μ , ϵ = 28 000.

IR (fest in Nujol): 5,84 μ (s), 6,1 μ (s).

Versuch 4: Hydrazinspaltung des N-Homoveratryl-2-methyl-5-acetylpyridiniumchlorides

5 g Chlorid (Ia) wurden mit 10 ml Hydrazinhydrat in 15 ml Äthanol 45 Min. gekocht. Der im Vak. hergestellte Eindamprest wurde mit konz. wäbr. HCl versetzt und der nach Abdampfen der HCl gewonnene Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Nach Abfiltration des Kristallisates (3,1 g mit einem Schmelzintervall von 170—192°) wurde der Rückstand der Mutterlauge aus Aceton kristallisiert: 2,1 g mit einem Schmelzintervall von 140 bis 154°. Diese wurden durch Umlösen aus Äthanol—Aceton weiter gereinigt und erwiesen sich nach Schmp. (156°), Mischschmp. (156°) und IR-Spektrum als Homoveratrylamin-HCl.

Versuch 5: N-Homoveratrylcopellidin (Va) und N-Homoveratrylisocopellidin (IVa)

2 g PtO₂ wurden in 10 ml Wasser aushydriert; dann wurden 15 g N-Homoveratryl-2-methyl-5-acetylpyridiniumchlorid in n-HCl zugegeben und bei Zimmertemp. und Normaldruck in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Alle 4 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch zur Reaktivierung des Katalysators mit Luft durchgeschüttelt. Nach 30—40 Stdn. und einer H₂-Aufnahme von 5300 ml (5 Mol) erfolgte keine Abnahme des Gasvolumens mehr. Die durch teilweise ausgefallenes Reaktionsprodukt milchigweiß gefärbte Katalysatorsuspension wurde filtriert, der Katalysator mit H₂O ausgekocht und heiß filtriert. Beide Filtrate wurden im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Aceton zur Kristallisation gebracht. Es wurden 5,7 g (41% d. Th.) eines zwischen 192° und 200° schmelzenden Kristallisates erhalten, welches, zur Analyse aus Äthanol—Aceton umkristallisiert, bei 200° schmolz [Chlorhydrat von (Va)].

C₁₈H₂₉NO₂ · HCl (327,90). Ber. C 65,95, H 9,24, N 4,27.
Gef. C 66,14, H 8,78, N 4,45.

C₁₈H₂₇NO₂ · HCl (325,88). Ber. C 66,34, H 8,66, N 4,30.

λ_{max} (Wasser): 278 mμ, ε = 2700; 227 mμ, ε = 9700.

Das *Chlorhydrat* ist in Wasser und Äthanol mittelgut, in Aceton schwer löslich. Die durch Freisetzung aus wäßr. Lösung mit Sodalösung erhaltene farblose ölige *Base* ist destillierbar (Sdp.₇ 160—170°).

C₁₈H₂₉NO₂ (291,45). Ber. C-Methyl 10,30. Gef. C-Methyl 5,24.

Als tertiäres Amin wird (Va) durch Einwirkung von HONO oder Ac₂O nicht verändert. Brom in CHCl₃ wird nicht addiert, Permanganat in verd. H₂SO₄ wird entfärbt. Das aus der Base (Va) mit äther. HBr gewonnene *Hydrobromid* schmilzt bei 212°, das *Hydrojodid* bei 190° und das *Pikrat* bei 153°.

Die Mutterlauge aus dem Hydrieransatz wurde einige Tage bei — 20° der Kristallisation überlassen. Es wurde eine zwischen 165 und 175° schmelzende Fraktion (3,6 g) erhalten, aus welcher nach wiederholter Kristallisation aus Äthanol—Äther das bei 185° schmelzende Hydrochlorid von (IVa) gewonnen wurde. Zur Analyse wurde es aus Äthanol—Äther umkristallisiert.

C₁₈H₂₉NO₂ · HCl (327,90). Ber. C 65,95, H 9,24, N 4,27.
Gef. C 65,86, H 9,12, N 4,26.

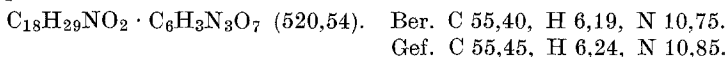
Die tertiäre Natur des Aminstickstoffes wurde durch negative Acylierungsversuche nachgewiesen. Gegenüber der *Bayerprobe* verhält sich das Amin positiv. Die freie Base (IVa) ist destillierbar (Sdp.₇ 160—170°).

C₁₈H₂₉NO₂ (291,45). Ber. C-Methyl 10,30. Gef. C-Methyl 5,74.

Versuch 6: N-Homoveratrylconiin

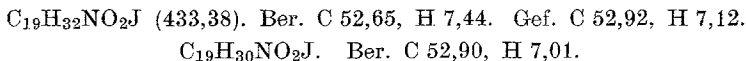
2 g Homoveratrylbromid (aus Homoveratrumssäureäthylester mit LiAlH₄ durch nachfolgenden Umsatz mit PBr₃) und 1 g *dl*-Coniin wurden in 10 ml Benzol im Glasautoklaven 4 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgeschiedenen Coniinhydrobromid abfiltriert, das Filtrat auf Basen aufgearbeitet und diese im Vak. fraktioniert. Die bei 120°/0,05 mm übergehende Fraktion wurde gesammelt und in das Chlorhydrat und das Pikrat übergeführt. Das *Chlorhydrat* ist sehr hygroskopisch und

schwer zur Kristallisation zu bringen (Schmp. 95°). Das *Pikrat* kristallisiert aus Äthanol und wurde zur Analyse aus Äthanol—Äther umkristallisiert; Schmp. 104°.

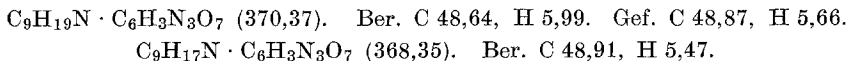


Versuch 7: Hofmannabbau von (Va) zu N-Methylcopellidin und Dimethoxystyrol

2 g N-Homoveratrylcopellidin (Va) wurden in äther. Lösung mit einem Überschuß von Methyljodid 16 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen; das ölig abgeschiedene *Quartärsalz* wurde aus Methanol zur Kristallisation gebracht und zur Analyse aus Äthanol—Äther umkristallisiert; Schmp. 146°.



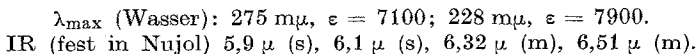
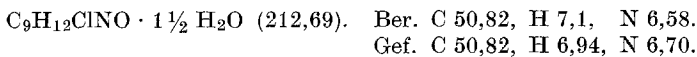
1 g dieses in Wasser schwer löslichen Jodmethylates wurde in 40 ml Wasser mit Ag₂O (aus 2 g AgNO₃) 1 Stde. geschüttelt. Das Filtrat wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert. Das Destillat wurde auf Neutralkörper und Basen aufgearbeitet. Die basische Fraktion gab mit äther. Pikrinsäure ein bei 169° schmelzendes *Pikrat*, welches zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert wurde. Die Mischprobe mit dem *Pikrat* vom Schmp. 169° aus Vers. 10 schmolz bei 169°.



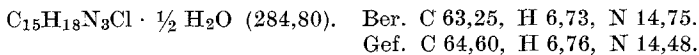
Die *Neutralfraktion* des Hofmannabbaues erwies sich als 3,4-Dimethoxystyrol [Spektrum und Dibromid vom Schmp. 101° (Lit. 102°)]. Permanganat-oxydation des Dimethoxystyrols in sodaalkalischer Lösung bei Wasserbadtemp. lieferte nach dem Ansäuern der ausoxydierten Reaktionsmischung Veratrumsäure: Rauten; Schmp. und Mischschmp. 178—180°.

Versuch 8: N-Methyl-2-methyl-5-acetylpyridiniumchlorid (Ib)

3,1 g Methylamin und 20 g Methoxybutenon wurden in 100 ml Äther 4 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Durch Zugabe von äther. HCl wurden die basischen Bestandteile als *Chlorhydrate* gefällt und durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol—Essigester gereinigt. 2,7 g vom Zersp. 207—215°.



Das in gelben Nadeln (Zersp. 237°) kristallisierende *Phenylhydrazon* wurde zur Analyse durch Umlösen aus Äthanol gereinigt.



Versuch 9: N-Methyl-2-methyl-5-acetylpyridiniumbromid

170 g Methoxybutenon wurden in 300 ml Äther gelöst, auf —20° abgekühlt mit einer auf —20° gekühlten Lösung von 35 ml Methylamin in 100 ml Äther vermischt 1 Stde. in einer Eis-Kochsalzkältemischung, dann 15 Min.

bei Zimmertemp. stehengelassen. Durch Zugabe von Äther—HCl wurden die basischen Bestandteile als *Chlorhydrate* gefällt, welche vom Äther abdekantiert, in Eisessig gelöst und mit Brom in Eisessig bei 10—15° (äußere Kühlung) bromiert wurden. Das schon während der Bromzugabe auskristallisierende Perbromid wurde nach beendeter Zugabe gesammelt, mit Eisessig und dann mit Äther gewaschen und getrocknet (Ausb. 112 g). Das *Perbromid* kristallisiert aus Dimethylformamid (DMF)—Eisessig in gelben Nadeln, die sich langsam schon bei Zimmertemp., rapide bei 70° unter Gasentwicklung zersetzen. Es ist in DMF leicht, in Eisessig schwer löslich, in Wasser und in Äther unlöslich.

Zur Entfernung des aktiven Broms wurde in DMF gelöst und mit DMF—Phenol unter äußerer Kühlung teilweise versetzt, wobei unter allmählicher Entfärbung des Reaktionsgemisches die Kristallisation des Bromides einsetzte; diese wurde durch Ätherzugabe vervollständigt. Schließlich wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. So wurden 61 g des bei 204° u. Zers. schmelzenden *Bromides* erhalten, das zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert wurde.

$C_9H_{12}NOBr$ (230,10). Ber. Br 34,75. Gef. Br 34,06.

Wird das *Perbromid* in Substanz über den Zersp. (70°) erhitzt, dann erfolgt Selbstbromierung unter Entwicklung von HBr. Das Reaktionsprodukt kann aus wenig Wasser—Aceton umkristallisiert werden und schmilzt u. Zers. bei 200°. Zur Analyse wurde aus Wasser—Aceton umkristallisiert.

$C_9H_{11}Br_2NO \cdot H_2O$ (327,02). Ber. Br 48,90. Gef. Br 48,90.

Das N-Methyl-2-methyl-5-acetylpyridiniumbromid ist in neutraler und saurer Lösung sehr stabil. Die wäbr. Lösung reagiert neutral. Die Verbindung wird von Oxydationsmitteln, wie H_2O_2 , SeO_2 , O_3 , CrO_3 , kaum angegriffen. Dagegen verliert sie ihre Stabilität im alkalischen Bereich. In sodaalkalischer Lösung erfolgt sofort Kupplung mit diazotierter Sulfanilsäure. Schon beim Versetzen der wäbr. Lösung des Bromides mit $NaHCO_3$ -Lösung erfolgt bei Zimmertemp. allmählich eine Veränderung, die zur Bildung eines karminroten, in Wasser, Säure und Alkali leicht löslichen Farbstoffes führt (λ_{max} 575 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 78). Das Quartärsalz ließ sich im Gegensatz zur entsprechenden Verbindung aus Homoveratrylamin nicht methylieren. Beim Erhitzen mit CH_3J in Gegenwart von $NaHCO_3$ wurde ebenfalls der karminrote Farbstoff gebildet. Wurde die Behandlung mit CH_3J ohne Zusatz von $NaHCO_3$ vorgenommen, so konnte nur das bei 157° schmelzende Jodid der Ausgangsverbindung isoliert werden. Dieses ist nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum ident mit dem Jodmethylat des nach *Benary*² gewonnenen 2-Methyl-5-acetylpyridins.

Versuch 10: N-Methylcopellidin (Vb) und N-Methylisocopellidin (IVb)

20 g N-Methyl-2-methyl-5-acetylpyridiniumbromid (Ib) wurden in 40 ml H_2O gelöst, 12 ml HCl und 3 g PtO_2 zugegeben und bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck in einer H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Nach 35 Stdn., während welcher Zeit des öfteren zur Reaktivierung des Katalysators mit Luft durchgeschüttelt wurde, waren 11 200 ml H_2 (5,3 Mol) aufgenommen. Es wurde filtriert, das Filtrat im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, die basischen Bestandteile mit KOH gefällt und in Äther aufgenommen, der Ätherrückstand in 50 ml Äthanol gelöst und mit einer warmen Lösung von 19 g Pikrinsäure in Äthanol versetzt. Es kristallisierten

25 g eines Pikratgemisches, Schmelzintervall 130—160°. Zweimalige Umkristallisation aus Äthanol lieferte 21 g *Pikrat*, Schmp. 164—168° (71% d. Th.). Zur Analyse wurde noch 2mal aus Äthanol umkristallisiert: Gelbe Nadeln Schmp. 169°.

$C_9H_{19}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (370,36). Ber. C 48,64, H 5,99. Gef. C 48,87, H 5,66.

$C_9H_{17}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (368,34). Ber. C 48,91, H 5,47.

Das *Pikrat* ist in Äthanol mittelgut, in Aceton und in Wasser schwer löslich.

Das aus der Base mit Äther—HCl gewonnene *Chlorhydrat* ist noch lösungsmittelfeucht sehr hygroskopisch und kristallisiert aus Äthanol—Äther in Nadeln vom Schmp. 205° (sublimiert ab 160°). Das *Hydrobromid* schmilzt bei 198—200°; es wurde zur Analyse aus Äthanol—Äther gereinigt.

$C_9H_{19}N \cdot HBr$ (222,19). Ber. N 6,30, Br 35,97. Gef. N 6,38, Br 35,92.

Die aus der wäßr. Suspension des Pikrates mit verd. NaOH in Freiheit gesetzte *Base* stellt ein farbloses Öl dar, welches bei 60°/7 mm destilliert. *Bayerprobe* in verd. H_2SO_4 negativ.

Das Massenspektrum (Dr. W. Vetter, MIT) liefert ein Molgewicht von 141.

$C_9H_{19}N$ (141,25). Ber. C-Methyl 21,28. Gef. C-Methyl 10,16.

Vergleich der Fixpunkte von (Vb) und (IVb) mit den Fixpunkten des N-Methylcopellidins nach Literaturangaben¹:

Vb: <i>Pikrat</i> : Schmp. 169°	Lit: Schmp. 162°	IVb: 98°
Hydrobromid: Schmp. 200°	Schmp. 151°	—
Methojodid (s. u.): Schmp. 230—233°	Schmp. 268°	286—288°

(Das N-Methyl-isocopellidin ist noch nicht beschrieben).

Aus der Mutterlauge des Pikrates vom Schmp. 169° kristallisierten nach Entfernung eines großen Teiles des Alkohols und Aufnahme des Rückstandes in Petroläther im Verlauf von 24 Stdn. 8 g orangegelber Prismen mit einem Schmp. von 94—98°. Nach Reinigung zur Analyse aus Äthanol—Äther schmolz dieses *Pikrat* bei 98°.

$C_9H_{19}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (370,36). Ber. C 48,64, H 5,99, N 15,13.
Gef. C 48,80, H 5,86, N 15,18.

Die aus diesem *Pikrat* gewonnene *Base* (IVb) ist ein farbloses Öl und wurde zur Analyse durch Destillation (Sdp.: 60°) gereinigt.

$C_9H_{19}N$ (141,25). Ber. C-Methyl 21,28, N 9,92.
Gef. C-Methyl 11,90, N 10,03.

Versuch 11: N-Methyl-2-methyl-5-(α -hydroxyäthyl)-piperidin (VIII) und Verbindung (VII)

15 g des Pyridiniumbromides (Ib) wurden in 50 ml Wasser in Gegenwart von 8 g Natriumacetat-Trihydrat bei 150—160° unter 100 atü H_2 -Druck mit *Raney-Ni* als Katalysator durch 6 Stdn. geschüttelt. Nach Filtration und Waschen des Filterkuchens mit Äthanol wurde HCl zugegeben und im Vak. die Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit KOH stark alkalisiert und die freigesetzten Basen ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde destilliert.

Fraktion 1: Sdp.₇: 54—56°, Ausb.: 3,3 g; *Pikrat* aus Äthanol: Schmp. 175—194°. Ein zur Analyse mehrmals aus Äthanol umkristallisiertes *Pikrat* schmolz zwischen 205—210°.

$C_9H_{19}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (370,36). Ber. C 48,64, H 5,99, N 15,13.

Gef. C 48,71, H 5,88, N 15,29.

Base (VII): $C_9H_{19}N$ (141,25). Ber. —CH₃ 21,28. Gef. —CH₃ 13,65.

Fraktion 2: Sdp.₇: 115—117°, Ausb.: 3,5 g; *Pikrat* aus Äthanol: Schmp. 158°. Zur Analyse wurde aus Äthanol—Äther umkristallisiert; Schmp. 158°.

$C_9H_{19}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (386,36). Ber. C 46,60, H 5,74, N 14,50.

Gef. C 47,06, H 5,38, N 14,54.

$C_9H_{17}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (384,34). Ber. C 46,87, H 5,25, N 14,58.

Versuch 12: N-Methylcopellidin aus dem Hydroxyamin (VIII)

1 g Hydroxyamin (VIII) wurde mit Äther—HCl in das Chlorhydrat übergeführt, dieses in einem Überschuß SOCl₂ aufgenommen und 1 Stde. gekocht. Der mit Kohle in Aceton—Wasser behandelte Eindampfrückstand wurde in Gegenwart von Raney-Ni bei Zimmertemp. in einer H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach Beendigung der H₂-Aufnahme wurde filtriert, nach Zugabe von einigen ml HCl eingedampft, der Rückstand alkalisiert, mit Äther extrahiert und der Rückstand des Ätherextraktes destilliert. Das *Pikrat* der farblosen Base zeigte nach Reinigung aus Äthanol einen Schmp. von 169° und gab mit dem *Pikrat* des N-Methylcopellidins (Schmp. 169°) keine Schmelzpunktsdepression.

Versuch 13: a) N-Methyl-2-methyl-5-(α -hydroxyäthyl)-pyridiniumbromid (IIIb)

9,5 g Dimethylacetylpyridiniumbromid (Ib) wurden in Eisessiglösung mit Pd/C bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Die Reduktion blieb nach einer Hydrierdauer von 1 Stde. und eine H₂-Aufnahme von 1300 ml (1 Mol) stehen. Sie wurde abgebrochen und nach Filtration der Eisessig im Vak. entfernt. Der Rückstand (Hydroxyverbindung) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

b) N-Methyl-2-methyl-5-äthylpyridiniumpikrat (VI)

Die rohe Hydroxyverbindung aus a) wurde mit einem Überschuß SOCl₂ 3 Stdn. rückflußerhitzt. Das überschüssige SOCl₂ wurde im Vak. am Wasserbad abgedampft und der Rückstand bei 100° im Vak. 1 Stde. lang erhitzt, wobei sich unter Gasentwicklung ein farbloses Kristallinat bildete. Es wurde durch Lösen in Äthanol und Versetzen mit Äther umkristallisiert und zur Analyse aus Äthanol—Äther gereinigt; doppelter Schmp. 160° und 169°.

$C_9H_{12}Cl_3N$ (240,58). Ber. C 44,90, H 5,03, N 5,81.

Gef. C 43,95, H 5,41, N 5,78.

Die Verbindung ist sehr hygroskopisch, in Wasser sehr leicht löslich und wird durch Alkali sofort unter Gelbfärbung zersetzt.

Dieses *Dichlorpyridiniumchlorid* (Schmp. 169°) wurde in Wasser gelöst und in Gegenwart von Pd/C bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Der Eindampfrest des filtrierten Hydrieransatzes wurde in wenig Äthanol gelöst, durch Zugabe von etwas Aceton einige Nebenprodukte als Öl abgetrennt, abdekantiert und durch Zugabe von Äther kristallisiert. Das Chlorid

schied sich in farblosen Nadeln ab. Weil es sehr hygroskopisch ist, wurde keine Schmp.-Best. durchgeführt.

λ_{\max} (Wasser): 272 m μ , $\epsilon = 5500$.

Das aus Äthanol mit Pikrinsäure gewonnene, orangegefärbte *Pikrat* schmilzt bei 112° und wurde zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert.

$C_9H_{14}N^+ \cdot C_6H_2N_3O_7^-$ (364,31). Ber. C 49,45, H 4,43, N 15,38.
Gef. C 49,49, H 4,34, N 15,39.

Versuch 14: Hofmannabbau des N-Methylcopellidins (Vb).

a) *Jodmethylat*

12 g *Pikrat* vom Schmp. 169° wurden in 50 ml H₂O suspendiert, verd. Lauge aus 3 g NaOH zugegeben und der Kolben an einen Dampfentwickler angeschlossen. Die mit dem Wasserdampf überdestillierte Base wurde nach Zugabe von Äther von der wäßr. Phase getrennt, die Ätherlösung getrocknet und mit einem Überschuß von CH₃J 1 Tag bei Zimmertemp. stehengelassen. Das Jodmethylat wurde abfiltriert (8,2 g) und eine Probe durch Umlösen aus Äthanol—Aceton zur Analyse gereinigt; Schmp. 230—233°.

$C_{10}H_{22}NJ$ (283,21). Ber. C 42,42, H 7,84, N 4,95, J 44,80.
Gef. C 42,75, H 7,34, N 5,04, J 44,83.

$C_{10}H_{20}NJ$ (281,19). Ber. C 42,70, H 7,12, N 4,98, J 45,05.

b) *1-Dimethylamino-2-äthyl-hexen-(5) (X)*

4,5 g Jodmethylat aus 14 a) wurden in 50 ml H₂O gelöst, Ag₂O (aus 8 g AgNO₃) zugegeben und ½ Stde. bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach Filtration wurde das Wasser im Vak. entfernt und der Rückstand bei 80 mm und einer Badtemp. von 140° destilliert. Die ungesättigte Base wurde abgetrennt und nochmals destilliert.

λ_{\max} in μ : 3,2; 6,1; 10,1; 11,05.

Das aus äther. Lösung mit äther. Pikrinsäure gefällte *Pikrat* wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol—Äther gereinigt und schmolz bei 69°.

Das aus der äther. Lösung der Base mit CH₃J gewonnene Jodmethylat wurde zur Analyse aus Aceton—Äther umkristallisiert und schmolz bei 190—192°.

$C_{11}H_{24}NJ$ (297,23). Ber. C 44,50, H 8,14, N 4,72, J 42,68.
Gef. C 44,86, H 7,66, N 4,90, J 42,69.

Versuch 15: Hofmannabbau des N-Methylisocopellidins (IV)

20 g *Pikrat* des N-Methylisocopellidins vom Schmp. 98° wurden analog Vers. 14 über das Jodmethylat (Schmp. 286—288° u. Zers.) und die quartäre Base einem *Hofmannabbau* unterworfen. Es wurden 5,7 g Olefinbase (X) erhalten, deren Jodmethylat bei 193° und deren *Pikrat* bei 69° schmolz. Alle drei Verbindungen (Base, *Pikrat* und Jodmethylat) wurden mit den entsprechenden Derivaten vom Vers. 14 verglichen und erwiesen sich nach ihrem IR-Spektrum (Base) sowie Schmp. und Mischschmp. (*Pikrat* und Jodmethylat) als ident mit den Produkten aus 14.

Versuch 16: a) 1-Dimethylamino-2-äthylhexan

2 g der Olefinbase (X) wurden in 15 ml verd. HCl gelöst und mit Pd/C als Katalysator in einer H₂-Atmosphäre bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach Beendigung der H₂-Aufnahme (½ Stde.) wurde filtriert, alkalisiert und ausgeäthert. Der Rückstand der Ätherlösung wurde destilliert (Sdp.₇: 62°).

Das IR-Spektrum der Base unterscheidet sich von (X) (aus 14b) dadurch, daß die Banden bei 3,2; 6,1; 10,1 und 11,05 μ fehlen.

Die Base wurde in Äther gelöst, mit CH_3J versetzt und 1 Tag bei Zimmertemp. stehengelassen. Das abgeschiedene *Jodmethylat* (3,2 g) wurde zur Analyse aus Aceton—Essigester umkristallisiert; Schmp. 217°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NJ}$ (299,25). Ber. C 44,15, H 8,75, N 4,68, — CH_3 10,02, J 42,40.

Gef. C 44,57, H 8,57, N 4,86, — CH_3 6,41, J 42,50.

b) 2-Äthylhexen-(1) (IX)

10 g Jodmethylat aus 16a wurden mit Ag_2O (aus 15 g AgNO_3) in 200 ml H_2O $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt. Nach Filtration und Entfernung des Wassers im Vak. wurde der Rückstand bei 155° Badtemp. unter Atmosphärendruck in einer *Widmer*-Kolonne zersetzt. Das Destillat wurde nach Ätherzugabe mit verd. HCl extrahiert und die Ätherphase nach dem Trocknen fraktioniert. Das Olefin (IX) ging bei 117°/740 mm als farbloses Öl über. Ausb. 1,2 g. IR-Spektrum: 3,2 (m), 3,35 (s); 3,42 (s); 5,62 (w); 6,1 (s); 6,88 (s); 6,95 (Schulter), 7,30 (m); 11,3 (ss).

c) Ozonabbau des Olefins

0,5 g Olefin (IX) wurde in Essigester gelöst und bei —15° ein Ozon—Sauerstoffgemisch eingeleitet, bis keine Ozonaufnahme mehr stattfand. Die Lösung des Ozonides wurde mit Pd/C als Katalysator bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert und nach Abklingen der H_2 -Aufnahme und Filtration sowohl die Essigesterphase wie der Katalysator mit Wasser extrahiert. Die wäßrigen Extrakte wurden mit Dimedon in Äthanol versetzt. Es kristallisierten 0,65 g *Formaldehyddimedon*, Schmp. und Mischschmp. 192°.

d) 3-Methylheptan

0,6 g Olefin wurden in 5 ml Methylformiat mit Pd/C unter 50 atü H_2 -Druck bei Zimmertemp. 5 Stdn. geschüttelt. Nach Filtration wurde fraktioniert. Das Paraffin ging bei 116°/740 mm als farbloses Öl über. IR-Spektrum 3,35 (s); 3,42 (s); 6,88 (s); 7,30 (s).