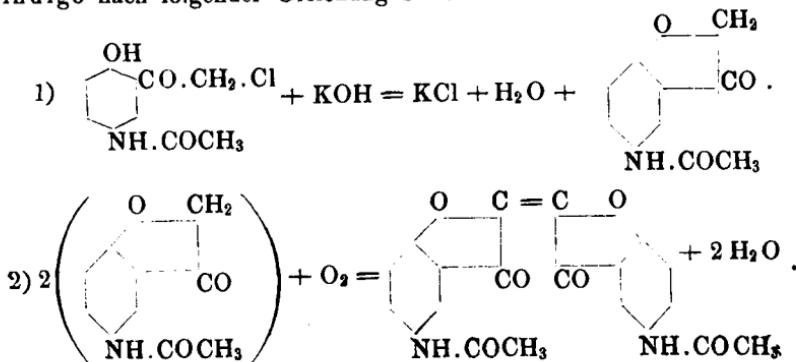


Nimmt man an, dass die Chloracetylgruppe im Oxyacetylamido-chloracetophenon in *o*-Stellung zur Hydroxylgruppe steht, so würde sich bei der Einwirkung von Alkali ein Acetylamido-Sauerstoff-indigo nach folgender Gleichung bilden:



Dass eine solche Reaction vor sich geht, ergiebt sich aus folgender Thatsache. Löst man das Oxyacetylamilidochloracetophenon in Alkali und giebt dann zu dieser intensiv rothen Lösung Essigsäure, so scheidet sich ein rother Niederschlag aus, der leicht in Lauge (Basen), aber unlöslich in verdünnten Säuren ist. Durch öfteres Auflösen dieser rothen Substanz in Alkohol und Ausfällen mit Aether erhielt ich eine Verbindung, die folgende Analyse ergab:

0.2295 g Sbst.: 0.5324 g CO₂, 0.1114 g H₂O. — 0.1512 g Sbst.: 10 ccm N (23°, 743 mm).

Für oben angeführten Acetylamido-Sauerstoffindigo:

$C_{20}H_{14}O_6N_2$. Ber. C 63.5, H 3.7, N 7.4.

Gef. » 63.3. » 5.4. » 7.27.

Ammoniak wirkt auf das Oxyacetyl amido chloracetophenon in derselben Weise ein.

Hr. cand. chem. Schüler ist mit der weiteren Untersuchung dieser Verbindungen beschäftigt und hat schon einige Derivate derselben dargestellt.

21. Richard Willstätter: Synthese des Tropidins.

(Vorläufige Mittheilung.)

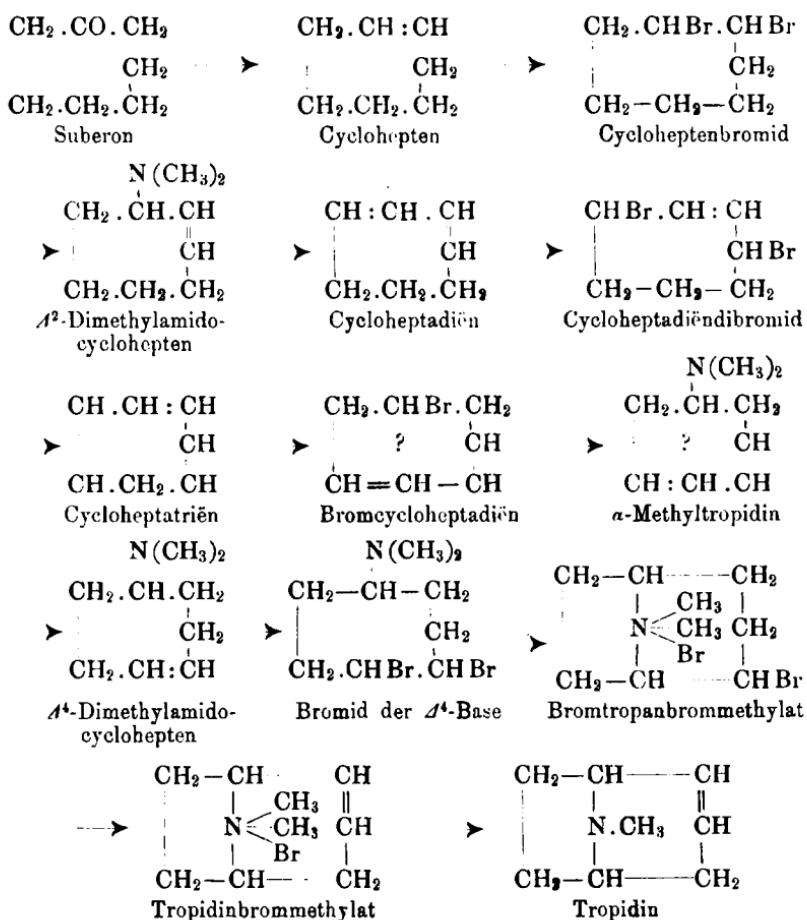
[Aus dem chem. Laboratorium der kgl. Akademie der Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 14. Januar.)

Die Methode der Synthese von Tropan und Tropidin besteht darin, dass der Weg des Abbaues dieser Alkaloide, der zu ungesättigten Kohlenwasserstoffen mit einem Ring von sieben Kohlenstoffatomen führt, in umgekehrter Folge beschriften wird: Suberon liefert die Kohlenwasserstoffe Hydrotropiliden (C_7H_{10}) und Tropiliden (C_7H_8);

aus den Hydrobromiden beider entstehen bei der Einwirkung von Dimethylamin Methyltropidin und Methyltropane; und von diesen ungesättigten monocyclischen Basen führt eine Methode intramolekularer Alkylierung zu vielen Derivaten des Tropans, die dessen eigenthümliches bicyclisches System enthalten.

Der Ergebniss dieses Verfahrens wurde durch den Umstand begünstigt, dass die meisten Phasen der Synthese mit den Abbauproducten des Tropins ausgearbeitet werden konnten: so zuvörderst zahlreiche Uebergänge von den ungesättigten heptacyclischen Aminen zu eigentlichen Tropinbasen, ferner in zweiter Linie die Bildungen von Methyltropan aus Methyltropidin und beider Amine aus Hydrotropilden und Tropilden. Dann erst lieferte Korksäure als Ausgangsmaterial das Suberon, mit welchem sämmtliche Umwandlungen bis zum reinen Tropidin durchgeführt worden sind. Die folgende Tabelle möge die hauptsächlichen Phasen der Synthese skizziren.



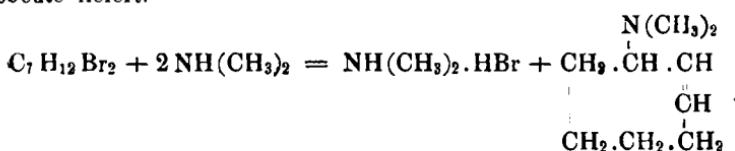
I. Umwandlung von Suberon in Cycloheptatrien (Tropiliden). Cycloheptadien aus Cyclohepten.

Ein Theil des angewandten Cycloheptens wurde aus Cocaïn bereitet: durch Abbau des Hydroecgonidins¹⁾) erhält man Cycloheptancarbonsäure, deren Amid bei der Einwirkung von Natriumhypobromit in Cycloheptanamin übergeht; daraus entsteht durch erschöpfende Methylierung Cyclohepten.

In grösserer Menge lieferte mir Suberon den Kohlenwasserstoff, theils nach den Angaben von Markownikoff durch Vermittelung von Suberol und Suberyljodid, theils durch Reduction des Suberoxims zum Amin und erschöpfende Methylierung desselben.

Für die Umwandlung von cyclischen Ketonen in doppelt und dreifach ungesättigte Verbindungen fehlt es bis jetzt an einer brauchbaren Methode, und insbesondere bietet die Einführung der zweiten Doppelbindung grosse Schwierigkeiten. Zwar soll nach einer nur in russischer Sprache veröffentlichten Mittheilung von Markownikoff²⁾ bei der Behandlung von Cycloheptenbromid mit alkoholischer Kalilauge unter Anderem ein noch nicht genügend untersuchter Kohlenwasserstoff von der Zusammensetzung C₇H₁₀ entstehen, aber es gelang mir durchaus nicht, dieses Verfahren zur Darstellung des Kohlenwasserstoffes zu verwerthen. Als Hauptproduct entstand vielmehr Cycloheptenoläthyläther (vom Sdp. 170—175°) und nur in geringfügiger Ausbeute ein Kohlenwasserstoff, der mit dem auf den übrigen Wegen bereiteten Cycloheptadien nicht identisch ist. Letzteres ist nämlich indifferent gegen metallisches Natrium, während Markownikoff's Kohlenwasserstoff nach den Angaben des Autors ein Natriumsalz bildet.

Es gelang nun, Cycloheptendibromid durch Erwärmen mit einer Lösung von Dimethylamin in Benzol beinahe glatt (in geringer Menge bildete sich daneben Bromtoluol vom Sdp. 182—183°) in eine ungesättigte Base, Δ²-Dimethylamidocyclohepten, überzuführen, welche durch erschöpfende Methylierung Cycloheptadien in vortrefflicher Ausbeute liefert.



Nach vorläufigen Ermitelungen ist diese Methode, für welche die Anwendung indifferenter Lösungsmittel (Ausschluss von Wasser und Alkohol) wesentlich ist, allgemeiner anwendbar.

¹⁾ R. Willstätter, diese Berichte 31, 2498 [1898].

²⁾ Journ. russ. phys. chem. Ges. 27, 285 [1895].

Δ^2 -Dimethylamidocyclohepten, $C_9H_{17}N$: narkotisch und stechend riechendes Oel vom Sdp. 188° (corr.). — Platindoppelsalz: Prismen, bei $177-178^\circ$ unter Zersetzung schmelzend, in Wasser recht schwer, in verdünnter Salzsäure sehr leicht löslich. — Aurat: Blättchen vom Schmp. $94-95^\circ$. — Pikrat: Nadeln vom Schmp. $162-163^\circ$. — Jodmethylat: rautenförmige Täfelchen vom Schnip. $162-163^\circ$. — Die Base addirt leicht Salzsäure und Brom; zum Unterschied von den Additionsproducten aus Δ^3 - und Δ^4 -Dimethylamidocyclohepten erleiden die freie Hydrochlorbase und das freie Dibromid beim Erwärmen keine Umwandlung in Ammoniumverbindungen.

Die angenommene Constitution der ungesättigten Base wird durch zwei weitere Bildungsweisen bestätigt: sie entsteht aus dem Mono-hydrobromid des Cycloheptadiëns, $C_7H_{11}Br$, vom Sdp. 85° bei 12 mm, bei der Einwirkung von Dimethylamin und ferner aus dem Amid der Δ^2 -Cycloheptencarbonsäure durch Behandlung mit Brom und Alkali und darauffolgende Methylirung des entstandenen Δ^2 -Amidocycloheptens.

Cycloheptadien, C_7H_{10} . Der durch Destillation von Cycloheptentrtrimethylammoniumhydroxyd gebildete Kohlenwasserstoff (Ausbeute 26.7 g aus 49.8 g Cyclohepten) ist identisch mit dem durch erschöpfende Methylirung von Tropan gewonnenen Hydrotropiliden¹⁾. Siedet über metallischem Natrium bei $120-121^\circ$ (corr.); absorbirt begierig Sauerstoff und verharzt.

C_7H_{10} (aus Suberon) $D_{4^\circ}^{0^\circ}$. 0.8809 (mit frisch dargestelltem Kohlenwasserstoff bestimmt).

C_7H_{10} (aus Tropan) $D_{4^\circ}^{0^\circ}$. 0.8823 (neue Bestimmung mit frisch destillirtem Kohlenwasserstoff).

Besonders wichtig ist es, dass die verschiedenen Dimethylamido-cycloheptene (Methyltropane), nämlich die Δ^2 -, Δ^3 - und Δ^4 -Base, denselben Kohlenwasserstoff mit benachbarten Doppelbindungen liefern, welcher aus der Δ^4 -Base nur durch Verschiebung der Doppelbindung entstehen kann²⁾. Die Identität der Cycloheptadiene verschiedener Herkunft folgte:

1. aus der Ueberführung in das Hydrobromid und das oben beschriebene Δ^2 -Dimethylamidocyclohepten. (Der Kohlenwasserstoff $CH_2.CH:CH$

$\overset{\text{CH}}{\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}}$ würde Δ^3 - oder Δ^4 -Dimethylamidocyclohepten liefern.)

$CH_2.CH:CH$

¹⁾ R. Willstätter, diese Berichte 30, 721 [1897].

²⁾ Nach einer freundlichen Privatmittheilung von Hrn. Prof. Dr. J. Thiele findet dieselbe Wanderung einer Doppelbindung bei der Bildung von Piperylen statt. Hr. Prof. Thiele hat nämlich festgestellt, dass Piperylen nicht Di-vinylmethan, sondern Methylbutadien ist.

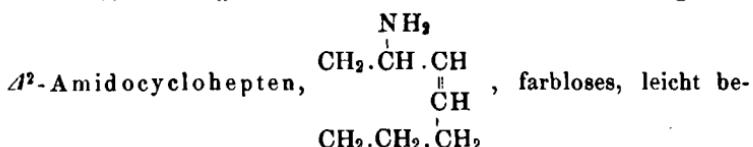
2. Aus der Addition von 2 Atomen Brom und Einwirkung einerseits von Methylamin, andererseits von Chinolin auf das Dibromid; die Dibromide der verschiedenen bereiteten Kohlenwasserstoffe enthalten das Brom in 1.4-Stellung.

Cycloheptadien aus Cycloheptencarbonsäure.

Bevor die Ueberführung von Suberon in Cycloheptadien gelungen war, diente ein anderer Weg zur synthetischen Darstellung von Cycloheptadien.

Das Amid der Δ^2 -Cycloheptencarbonsäure, welche sich aus Cocaïn ohne Schwierigkeit gewinnen lässt, geht bei der Behandlung mit Brom und Alkalilauge in das Δ^2 -Cycloheptenamin über; aus diesem entsteht bei erschöpfender Methylierung das bei 162—163° schmelzende Jodmethylat des zuvor beschriebenen Δ^2 -Dimethylamidocycloheptens und weiterhin Cycloheptadien.

A. W. Hofmann's Methode ist demnach auch für die Gewinnung von ungesättigten Aminen aus den Amiden von Olefincarbonsäure anwendbar, während aus früheren Versuchen das Gegentheil gefolgert worden war¹⁾; allerdings lässt die Ausbeute zu wünschen übrig.

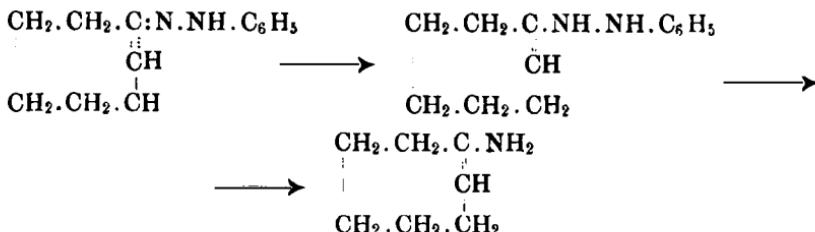


wegliches Oel vom Sdp. 166° (corr.); Ausbeute 12 g aus 80 g Amid; riecht sehr ähnlich den Terpenbasen, besonders dem Dihydrocarvylamin. Löst eine sehr beträchtliche Quantität Wasser; ist schwer in kaltem, noch schwerer in warmem Wasser löslich. Zieht begierig Kohlensäure an. — Chlorhydrat: spielend lösliche, hygrokopische Nadeln vom Schmp. 172—174° (Zersetzung). — Aurat: blättriger Niederschlag, bei 120—121° sich zersetzend. — Platinat: leicht lösliche Krystallblätter vom Schmp. 208—210° (unter Zersetzung). — Phenylsulfoharnstoff: rautenförmige und sechseitige Täfelchen vom Schmp. 129.5—130°.

Ein Isomeres des Δ^2 -Amidocycloheptens entsteht bei der Reduction von Tropilenphenylhydrazon mit Natriumamalgam in essigsaurer, alkoholischer Lösung. Diese Base ist der eben beschriebenen äusserst ähnlich, doch lassen die Derivate sichere Unterschiede erkennen (Platinat: bei 227—229° unter Zersetzung schmelzend; Schmelzpunkt des Phenylsulfoharnstoffs 124—125°). Möglicherweise liegt in diesem Isomeren, dessen Untersuchung vervollständigt werden soll,

¹⁾ Cfr. eine Privatmittheilung von A. W. Hofmann, angeführt von M. Freund und E. Gudeman, diese Berichte 21, 2695 [1888].

die Δ^1 -Base¹⁾ vor, deren Bildung als ein neuer Fall von 1,4-Addition zu betrachten wäre:



Die zur Gewinnung von Cycloheptadien angewandte Δ^2 -Cycloheptencarbonsäure ist synthetisch bereits von E. Buchner²⁾ aus Pseudophenylsuccinsäure erhalten worden. Auf folgende Weise lässt sich auch ihre Bildung aus Suberon bewerkstelligen. Die wohlbekannte Δ^1 -Cycloheptencarbonsäure (aus Oxy-suberancarbonsäure) addiert Bromwasserstoff; die β -Bromcycloheptancarbonsäure (Sdp. 167—168° bei 25 mm) spaltet beim Erwärmen mit Chinolin Bromwasserstoff ab; es entsteht ein Gemenge von überwiegend Δ^1 - und einer geringeren Menge Δ^2 -Säure. Durch Krystallisation unter Abkühlung konnte die Δ^1 -Säure grösstenteils aus dem Gemenge abgeschieden werden, sie wurde nochmals derselben Behandlung (Addition und Abspaltung von Bromwasserstoff) unterworfen und ebenso aus dem dann erhaltenen Gemenge der wieder isolirte Hauptanteil von Δ^1 -Säure. Schliesslich liessen sich die bromfreien Säuren durch fractionirte Krystallisation trennen, und es wurden fast 30 pCt. des angewandten Materials als Δ^2 -Cycloheptencarbonsäure erhalten. (Schmelzpunkt des Amids 157—159°.) Bei dem Nachweis der Bildung von Δ^2 -Säure und ihrer Bestimmung in den Gemengen fand R. Fittig's³⁾ Methode der Umwandlung in das isomere γ -Lacton mit Hülfe von Schwefelsäure Anwendung.

Lacton der γ -Oxycycloheptancarbonsäure, C₈H₁₂O. Farblose Prismen vom Schmp. 103—104° (aus Benzol-Ligroin).

Cycloheptatrien aus Cycloheptadien.

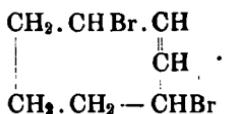
Das Dibromid des Cycloheptadiens wurde durch Addition von 2 Atomen Brom in Chloroformlösung unter Kühlung und Röhren dargestellt; dickflüssiges Öl⁴⁾ vom Sdp. 123° unter 15 mm Druck (Therm. i. D. bis 0°, Oelbadtemp. 135°).

¹⁾ Indessen entsteht aus dieser Base beim Behandeln mit salpetriger Säure kein Suberon; cfr. die Untersuchungen von P. Duden und A. E. MacIntyre über Camphenamin, Ann. d. Chem. 313, 59.

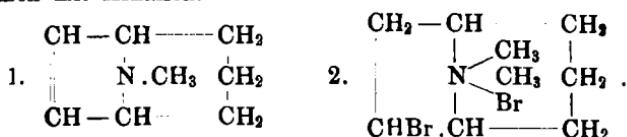
²⁾ Diese Berichte 33, 684 [1900]. ³⁾ Ann. d. Chem. 283, 47.

⁴⁾ Vermuthlich ein Gemenge der cis-trans-isomeren Formen.

Nach den Untersuchungen von J. Thiele über die 1.4-Additionen¹⁾, insbesondere über die Dibromide von Butadien²⁾ und Cyclopentadien³⁾ war zu erwarten, dass dieses Bromid entsprechend der folgenden Formel constituiert sein werde:



Bewiesen wird dies u. A. durch die Einwirkung von Methylamin: dabei bildet sich in namhaftem Betrage eine tertiäre bicyclische Base, welche mit Tropidin isomer ist und als Isotropidin bezeichnet werden soll (Formel 1). Die nämliche Base wurde in Form ihres Brommethylats erhalten aus einem Bromtropanbrommethylat (Formel 2) durch Erwärmen mit Alkalien.



Cycloheptatrien, C₇H₈. Aus dem Dibromid entstand das Cycloheptatrien auf zwei Wegen. Dimethylamin wandelt das Bromid in ein Tetramethyldiamido cyclohepten (Sdp. 225—235°, anscheinend ein Gemenge von Cis-trans-isomeren) um, das bei der erschöpfenden Methylierung Cycloheptatrien liefert. Viel einfacher liess sich aber die Abspaltung von Bromwasserstoff mit Hülfe von Chinolin ausführen; beim Erwärmen auf 150—165° bildete sich völlig glatt und quantitativ der Kohlenwasserstoff (Ausbeute 22.1 g C₇H₈ aus 26.7 g C₇H₁₀). Das so dargestellte Cycloheptatrien zeigte vollkommene Uebereinstimmung mit dem aus Tropidin entstehenden Tropiliden. Der Kohlenwasserstoff wurde über Natrium destillirt; er absorbirt lebhaft Sauerstoff an der Luft.

C₇H₈ aus Suberon: Sdp. (corr.) 116°. D₄₅^{0°} 0.9082 (sofort nach Gewinnung und Destillation bestimmt).

C₇H₈ aus Tropidin: Sdp. (neue Bestimmung, corr.) 115.5—116.5°. D₄₅^{0°} 0.9129 (nach Ladenburg, Ann. d. Chem. 217, 132.)

Hr. Prof. J. F. Eykman in Gröningen hatte die Güte, das refractometrische Verhalten der aus Suberon bereiteten Kohlenwasserstoffe C₇H₁₀ und C₇H₈ zu untersuchen und mir seine Beobachtungen mitzutheilen, welche die Uebereinstimmung der Kohlenwasserstoffe mit Hydrotropiliden und Tropiliden bestätigen.

¹⁾ Ann. d. Chem. 306, 87.

²⁾ Ann. d. Chem. 308, 383.

³⁾ Nach einer Mittheilung in der Münchener Chemischen Gesellschaft (Sitzung vom 2. März 1900).

Der sicherste Beweis für die Identität der Kohlenwasserstoffe ist durch die Ueberführung beider in die im Folgenden beschriebenen, wohlcharakterisierten Basen erbracht.

II. Die monocyclischen Tropinbasen.

Unter dieser Bezeichnung sollen die heptacyclischen Amine verstanden werden, welche in naher Beziehung zu den eigentlichen Tropinbasen stehen, vornehmlich die bei der erschöpfenden Methylierung Letzterer entstehenden ungesättigten Basen.

Synthese des α -Methyltropidins.

Dihydrobromid des Tropilidens, $C_7H_{10}Br_2$; durch Einwirkung von überschüssiger Eisessig-Bromwasserstoffsäure bei gewöhnlicher Temperatur giebt das Cycloheptatrien ein Dihydrobromid, das unter 15 mm Druck bei 125—126° siedet; von dem Dibromid des Cycloheptadiëns ist es verschieden, da es mit Methylamin keine tertiäre Base liefert.

Monohydrobromid des Tropilidens, C_7H_9Br . Beim Arbeiten mit der monomolekularen Menge Bromwasserstoff (in Eisessig) in der Kälte bildet sich vorwiegend das Monohydrobromid, das durch wiederholte Fractionirung im Vacuum rein erhalten wird. Sdp. 74—75° bei 8—9 mm Druck (Oelbadtemp. 90°). $D_{4^{\circ}}^{14}$ 1.4003.

α -Methyltropidin, $C_7H_9N(CH_3)_2$. Das Monohydrobromid reagiert mit Dimethylamin unter Bildung von Dimethylamido cycloheptadien. (Ausbeute 21 g Rohbase aus 22.1 g C_7H_8). Der Eintritt der Amidogruppe erfolgt hier und in einer Reihe ähnlicher Fälle glatt und ohne das Auftreten von sauerstoffhaltigen Nebenproducten (unge-sättigten Alkoholen und ihren Aethern), wenn man das Amin in indifferenten Lösungsmitteln (in trockner Benzollösung) zur Einwirkung bringt¹⁾.

Die so erhaltene ungesättigte Base erwies sich als reines α -Methyltropidin; sie destillirt unter verminderter Druck ohne Veränderung und ist gegen Säuren und Alkalien beständig. Sdp. 66° bei 10 mm Druck. D_4^{14} : 0.9113. Platindoppelsalz: Prismen, leicht löslich in heissem Wasser, sehr schwer in kaltem; Schmp. (unt. Zers.) 172—173°.

Das synthetische α -Methyltropidin zeigte beim Erhitzen die von G. Merling²⁾ beschriebene, sehr charakteristische Umwandlung in β -Methyltropidin, das durch Säuren oder Alkalien gespalten wurde in Dimethylamin und Tropilen ($C_7H_{10}O$).

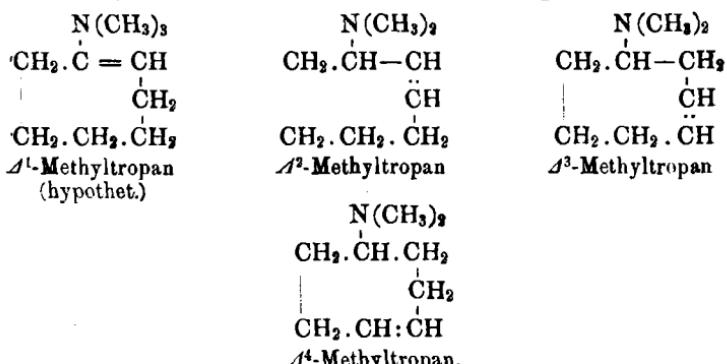
¹⁾ Vermuthlich wird man auch bei der Ueberführung von Monochlorcyclopenten in Cyclopentenamine, die nach G. Kraemer und A. Spilker (diese Berichte 29, 557 [1896]) und nach F. Noeldechen (diese Berichte 33, 3348 [1900]) nicht glatt verläuft, mit diesem Verfahren bessere Resultate erzielen.

²⁾ Diese Berichte 24, 3109 [1891].

Cycloheptenbasen (Methyltropane).

Vor einigen Jahren wurde durch erschöpfende Methylierung von Tropan ein Methyltropan, C₇H₁₁N(CH₃)₂, dargestellt¹⁾. Die genaue Untersuchung dieses Dimethylamidocycloheptens und seiner Isomeren bildete einen hauptsächlichen Theil der hier kurz skizzirten Arbeit. Um reines Tropan und Tropidin synthetisch zu erhalten, war es erforderlich, die Wege von jeder einzelnen Cycloheptenbase zu den bicyclischen Verbindungen eingehend zu untersuchen.

Es sind vier Dimethylamidocycloheptene möglich, welche sich durch den Ort der Doppelbindung unterscheiden; von diesen sind nun drei bekannt, nur die Δ^1 -Base ist noch nicht dargestellt.



Δ^2 -Methyltropan (Dimethylamidocyclohepten).

Entsteht 1) aus Cycloheptenbromid, 2) aus Cycloheptadienhydrobromid bei Einwirkung von Dimethylamin, 3) bei der Alkylierung von Δ^2 -Cycloheptenamin. Die Δ^2 -Base, welche bereits oben beschrieben ist, lässt sich nicht in Tropanderivate umwandeln.

Δ^4 -Methyltropan (Dimethylamidocyclohepten).

α -Methyltropidin nimmt merkwürdiger Weise bei der Reduction mit Natrium in alkoholischer Lösung glatt 2 Atome Wasserstoff auf und liefert die Δ^4 -Base in einheitlichem, reinem Zustand (19.7 g dest. Δ^4 -Amin aus 21 g rohem Methyltropidin).

Sdp. 189° (corr.); D₄₀^{14°}: 0.8866; ähnlich dem Tropidin riechend.

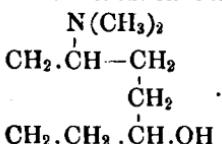
Aurat: ölicher Niederschlag; Pikrat: Nadeln vom Schmp. 163—165° das Platinat, längliche sechsseitige Tafeln vom Schmp. 178—179° (Zers.), wird beim Kochen mit verdünnter Salzsäure in eigenthümlicher Weise zersetzt. Jodmethylat: Prismen vom Schmp. 226—227°.

Die Base addirt leicht Salzsäure und Brom; die Additionsprodukte zeigen Umwandlungen in Tropan- und Tropidin-Abkömmlinge, welche den Ort der Doppelbindung in diesem Methyltropan beweisen.

¹⁾ Diese Berichte 30, 721 [1897].

Durch Reduction des Salzsäureadditionsproductes von Δ^4 -Methyltropan mit Hülfe von Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure erhält man die gesättigte Base: Dimethylamidocycloheptan, $C_7H_{13}N(CH_3)_2$, vom Sdp. 190° (corr.) und $D_{4^\circ}^{14^\circ} 0.8680$. — Platinat: schwer lösliche, prismatisch-pyramidalen Krystalle vom Schmp. $190—193^\circ$ (Zers.). — Jodmethylat: leicht lösliche Prismen vom Zersetzungspunkt 259° . — Dieses Reductionsproduct vermittelte den Abbau des Tropidins zum Cyclohepten (C_7H_{12} vom Sdp. $114—115^\circ$ corr.), und es ermöglichte weiterhin die Umwandlung in Suberon nach bekannten Methoden.

Ein Dimethylamidocycloheptanol lässt sich durch Erhitzen der Δ^4 -Methyltropanhydrochlorbase mit 20-prozentiger Salzsäure auf 100° darstellen; es ist ein mit Wasser mischbares, dickflüssiges Oel vom Sdp. 251° (corr.), das aus einem Gemisch von Stereoisomeren bestehen dürfte und folgende Constitution besitzt:



Δ^3 -Methyltropan (Dimethylamidocyclohepten).

Auf drei Wegen gewonnen, allerdings nicht rein, sondern anscheinend im Allgemeinen verunreinigt mit geringen Mengen des Δ^4 -Dimethylamidocycloheptens. Entsteht 1) bei der erschöpfenden Methylierung von Tropan, 2) durch Reduction von Methyltropin mit Natrium in alkoholischer Lösung, 3) am reinsten bei der Reduction von Bromtropanbrommethylestern mit Zinkstaub oder Natriumamalgam (analog wie Dimethylpiperidin aus den durch Addition von Halogen gebildeten Ammoniumsalzen).

Sdp. $188—189^\circ$ (corr.); $D_{4^\circ}^{14^\circ} 0.8899$. Aurat: krystallinisch; Schmelzpunkt verschiedener Präparate zwischen 65° und 90° liegend, bei 90° sich zersetzend. Platinat: Prismen vom Zersp. $191—193^\circ$, in Salzsäure schwer löslich, wird beim Kochen damit nicht verändert. Pikrat: Blätter vom Schmp. ca. 155° ¹⁾.

Das Δ^3 -Dimethylamidocyclohepten bildet leicht Chlorwasserstoff- und Brom-Additionsproducte; Ersteres geht über in Tropanhalogeenalkylat, Letzteres in ein (nicht ganz homogenes) Derivat des Isotropidins (nicht des Tropidins).

III. Bildung von bicyclischen Tropinbasen.

Nur in einem Fall wurde bis jetzt aus einem stickstofffreien Bromid und Methylamin direct eine bicyclische Base, die sich von

¹⁾ Bei der Beschreibung des früher dargestellten Methyltropans ist leider ein Druckfehler stehen geblieben: Diese Berichte 30, 726 [1897], Zeile 12 liess 155° statt 115° .

Tropan ableitet, erhalten: nämlich aus dem 1,4-Dibromid des Cycloheptadiëns das oben erwähnte Isotropidin, welches bis jetzt lediglich in Form mehrerer Derivate untersucht worden ist.

In allen übrigen Fällen wurden ungesättigte heptacyclische Basen mit Hülfe ihrer Halogen- und Halogenwasserstoff-Additionsproducte in bicyclische Tropanderivate übergeführt nach einer Methode, um deren Ausbildung sich G. Merling¹⁾ durch seine Arbeit über das Verhalten des Dimethylpiperidins gegen Chlorwasserstoff die grössten Verdienste erworben hat.

A. W. Hofmann²⁾ gab an, dass Dimethylpiperidin durch Salzsäure in Methylpiperidin übergeführt werde, und W. Roser³⁾ theilte für diese Reaction eine einleuchtende Erklärung mit. Merling fand dann das Hydrochlordinmethyldimethylpiperidin als Zwischenproduct der Reaction auf und zeigte, dass die Hydrochlorbase nicht in Methylpiperidin, sondern in Dimethylpyrrolidin übergeht. Auch die Halogenadditionsproducte des Dimethylpiperidins liefern, wie neuerdings⁴⁾ bewiesen wurde, nicht Piperidin-, sondern Pyrrolidin-Derivate.

Auf demselben Princip beruhen S. Gabriel's⁵⁾ Synthesen von Pyrrolidin aus δ-Chlorbutylamin und von Piperidin aus ε-Chloramylamin.

In der Tropingruppe hat bereits im Jahre 1891 G. Merling⁶⁾ die erste Anwendung der Reaction versucht zur Umwandlung von α-Methyltropidin in Tropidin (vergl. im Folgenden).

Dieser Process der »Umlagerung« von halogenhaltigen Basen verdient ein paar Worte der Erläuterung. Ebenso wie Halogenalkyl auf eine primäre Base einwirkt und zunächst das halogenwasserstoffsreiche Salz einer secundären Base liefert, und ebenso wie Halogenalkyl und tertiäres Amin sich zum Ammoniumsalz vereinigen, so kann auch innerhalb des Moleküls einer halogenhaltigen Base der halogenierte Kohlenwasserstoffrest auf die basische Gruppe alkylirend einwirken. Dabei tritt an den Stickstoff Halogen, sowie das ursprünglich mit diesem verbundene Kohlenstoffatom, und es entstehen cyclische Basen (in deren Molekül Stickstoff an der Ringbildung betheiligt ist) und zwar aus den primären Halogenaminen Salze von Iminen, aus den tertiären Halogenaminen Ammoniumhaloide. Für diese Reaction soll die Bezeichnung »intramolekulare Alkylierung« vorgeschlagen werden.

¹⁾ Ann. d. Chem. 264, 310.

²⁾ Diese Berichte 14, 659 [1881].

³⁾ Diese Berichte 19, 1601 [1886].

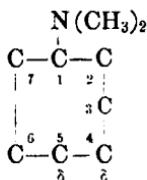
⁴⁾ B. Willstätter, diese Berichte 33, 365 [1900].

⁵⁾ Diese Berichte 24, 3231 [1891] und 25, 415 [1892].

⁶⁾ Diese Berichte 24, 3109 [1891].

Dieselbe kann zu bicyclischen Basen führen, wenn man von den Additionsproducten gewisser, ungesättigter, monocyclischer Amine ausgeht.

Heptacyclische Basen liefern nämlich Derivate des Tropans, wenn sich in ihren Halogen- oder Halogenwasserstoff-Additionsproducten ein Halogenatom zur Amidogruppe in einer der beiden δ-Stellungen befindet (Halogen am 4. oder 5. Kohlenstoffatom vom stickstofftragenden an gerechnet).



Bisher scheint es der Beobachtung entgangen zu sein, dass die erwähnten Additionsproducte von ungesättigten Basen im allgemeinen Gemenge von Cis-trans-isomeren sind. Ein Theil der Halogenamine, und zwar offenbar die *cis*-Verbindungen, in welchen Halogen und Stickstoff einander näher stehen, erfährt sehr leicht die intramolekulare Alkylierung. ein anderer Theil (*cis-trans*) viel schwieriger, erst bei höherer Temperatur. Diese Umwandlungstemperatur liegt für letzteren Anteil oft höher als die Temperatur, bei der bereits das empfindliche Molekül der halogenirten Base andere Zersetzung erleidet.

Synthese des Tropans.

*α*¹-Methyltropan addirt leicht Salzsäure in concentrirter wässriger Lösung, oder beim Einleiten von Chlorwasserstoff in das erhitzte Chlorhydrat. Die freie Hydrochlorbase wandelt sich beim Erwärmen im Wasserbade zum Theil in krystallinisches Tropanchlormethylat (ca. 2.5 g aus 5 g Methyltropan) um. Das dem Ammoniumsalz anhaftende ölige Nebenproduct zeigte auch die Zusammensetzung der Methyltropanhydrochlorbase und wandelte sich beim Erhitzen auf gegen 200° gleichfalls, und zwar mit äusserst heftiger Reaction, in das Ammoniumchlorid um.

Tropanchlormethylat $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N} \cdot \text{CH}_3\text{Cl}$ bildet hygrokopische vierseitige Tafeln; Aurat: lange Nadeln, die sich über 290° zersetzen. Bei der Destillation des Ammoniumchlorids entstand reines Tropan, das mit der bekannten Base identifiziert wurde.

Partielle Tropidinsynthese nach Merling.

Eine partielle Synthese des Tropidins hat bekanntlich Merling beschrieben; er theilte mit¹⁾, dass Hydrochlor- α -Methyltropidin sich

¹⁾ Diese Berichte 24, 3109, 3119 [1891].

in Tropidinchlormethylat umwandelt. Bei voller Anerkennung der grossen principiellen Bedeutung dieser Beobachtung, welche für die neueren Versuche grundlegend war, bin ich leider nicht im Stande, mit den Angaben von Merling hinsichtlich dieser Reaction übereinzustimmen.

Merling erhielt aus 10 g α -Base 7 g Tropidinmethylammoniumjodid und ausserdem noch fast ebensoviel aus der alkalischen Mutterlauge. Aus Letzterer konnte ich niemals auch nur eine Spur des Salzes gewinnen, und die Gesammtausbeute betrug: aus 4 g 0.6 g Jodid, aus 4.5 g 0.7 g Jodid, aus 12 g 1.2 g Chlorid.

Das ölige Nebenprodukt ist nach Merling regenerirtes α -Methyltropidin. Bei meinen Versuchen bestand das nicht isomerisirbare Oel (das war die Hauptmenge) aus unreiner Hydrochlorbase, die auch bei höherem Erhitzen nur Spuren von Ammoniumsalz lieferte und im Vacuum nicht ohne Zersetzung destillirt werden konnte. Dagegen geht diese Hydrochlorbase bei der Einwirkung von Sodalösung in ein Alkamin vom Siedepunkt und der Zusammensetzung des Methyltropins und ψ -Methyltropins über, das mit Letzterem höchst wahrscheinlich identisch ist. Die Versuche mit diesem Alkamin (vergl. unten) zeigen, dass das Hydroxyl in γ -Stellung zur Amidogruppe steht, und das gilt somit auch für das Chloratom in der Hauptmenge der Hydrochlorbase.

Das aus α -Methyltropidin gewonnene Ammoniumchlorid endlich giebt Salze, welche charakteristische Unterschiede von Tropidinchlormethylatsalzen aufweisen, z. B.:

Aurat von Tropidinchlormethylat (aus Alkohol): sechsseitige Täfelchen.

Aurat des Chlormethylats aus α -Methyltropidin (aus Alkohol): vorwiegend lange Prismen, daneben sechsseitige Täfelchen.

Aurat des Isotropidinchlormethylats (aus Alkohol): lange Prismen.

Es war also kein reines Tropidinammoniumchlorid entstanden, sondern das bei meinen Versuchen in sehr schlechter Ausbeute gebildete Product bestand mindestens zum erheblichen Theil aus Isotropidinchlormethylat.

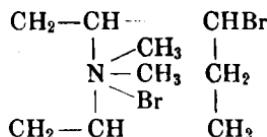
Die Resultate des krystallographischen Vergleichs der erwähnten Salze, welcher noch nicht beendigt ist, sollen in der ausführlichen Abhandlung mitgetheilt werden.

Merling hat nicht das Ammoniumchlorid, welches er erhielt, sondern das durch Destillation daraus gebildete Tropidin untersucht, welchem vermutlich das Isotropidin sehr ähnlich ist. Von dem partiell synthetisirten Tropidin beschreibt Merling das Platin-salz, ohne indessen der sehr charakteristischen Dimorphie dieses Salzes Erwähnung zu thun.

Synthese des Tropidins.

Da es nicht gelang, α -Methyltropidin in reines Tropidin überzuführen, wurde das A^4 -Dimethylamido cyclohepten als Ausgangsmaterial benutzt.

A^4 -Methyltropan addirt in bromwasserstoffsaurer Lösung 2 At. Brom: die in Freiheit gesetzte, bromirte Base wandelt sich beim Eindampfen der ätherischen Lösung zum grossen Theil in ein homogenes Bromtropanbrommethylat um (Ausbeute 13 g aus 19.7 g Methyltropan) von folgender Constitution:



Dieses Bromid ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NBr}_2$) bildet Prismen, die in Wasser sehr leicht, in kaltem Alkohol schwer löslich sind; Platinat des mit Chlor-silber gebildeten Chlorids: sehr schwer lösliche, sechseitige Pyramiden vom Schmp. $246-247^\circ$ (Zere.).

Durch Reduction mit Natriumamalgam bildet das Bromammonium-bromid A^3 -Methyltropan, mit Zinkstaub-Jodwasserstoffsäure dagegen Tropanammoniumsalz.

Beim Erwärmen mit Natronlauge spaltet das Bromid Bromwasserstoff ab; durch Zusatz von Jodkalium bewirkt man die Abscheidung von Tropidinjodmethyle.

Aus dem Jodid entsteht beim Digeriren mit Chlorsilber das Chlor-methylat, und dieses liefert beim Erhitzen reines Tropidin vom Sdp. 163° (corr.) (Ausbeute 2.9 g aus 13 g Bromid).

Platinat von Tropidinchlor-methylat: gekreuzte Prismen vom Schmp. 237° (Zersetzung). Aurat: kleine, scharf ausgebildete, sechseitige Täfelchen vom Schmp. 253° .

Das Tropidin wurde in Form aller charakteristischen Derivate mit der aus Tropin hergestellten Base verglichen und zeigte voll-kommene Uebereinstimmung. Die krystallographische Identificirung des platinchlorwasserstoffsauren Salzes, das die charakteristischen di-morphen Formen aufwies, hat Hr. Prof. Dr. Paul Groth gütigst übernommen.

Synthese von Tropinderivaten.

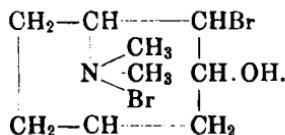
Nach Merling¹⁾ und Ladenburg²⁾ entsteht bei der Destillation von Tropinmethylammoniumhydroxyd Methyltropin; analog habe ich aus ψ -Tropin ψ -Methyltropin erhalten; die beiden, einander sehr ähnlichen Alkamine scheinen wie die Ausgangsbasen im Verhältniss

¹⁾ Diese Berichte 14, 1830 [1881].

²⁾ Diese Berichte 14, 2127 [1881].

der Cis-trans-isomerie zu stehen, bieten aber, da sie nicht krystallisiren, keine Gewähr für volle Einheitlichkeit. Bei der Einwirkung von Brom liefern diese Alkine aber krystallinische Reactionsproducte, und wenigstens die aus ψ -Methyltropin gewonnene Verbindung ist rein und vollkommen homogen.

ψ -Methyltropin addirt Brom am glattesten, wenn man zur wässrigen bromwasserstoffsauren Lösung der Base unter Kühlung und Schütteln eine Chloroformlösung von 2 Atomen Brom zutropft. Das unter besonderen Cautelen in Freiheit gesetzte, ölige Bromid wandelt sich beim Erwärmen der Chloroformlösung sehr leicht in das isomere Ammoniumbromid um, dessen Constitution folgender Formel entspricht:



ψ -Bromtropanolbrommethylelat, $C_7 H_{11} ON (CH_3)_2 Br$. In Wasser sehr leicht, in Alkohol sehr schwer löslich; vierseitige Täfelchen vom Schmp. (Zersetzung) $237-238^{\circ}$. Giebt mit Soda und anderen Alkalien Dihydrobenzaldehyd und Dimethylamin.

Eine mit diesem Bromid durchaus übereinstimmende Substanz entstand auf folgendem, völlig synthetischem Wege: α -Methyltropanhochchlorbase (cfr. oben) geht beim Digeriren mit Sodalösung in der Kälte in ein Alkamin von der Zusammensetzung und den Eigenschaften des ψ -Methyltropins über (Sdp. $128-129^{\circ}$ unter 11 mm Druck; Oelbadtemperatur 150° . — Aurat: öliger Niederschlag), und dieses Alkamin bildete wie ψ -Methyltropin ein Bromid von den angegebenen Eigenschaften.

Die Umwandlung dieses Tropanolderivates in ψ -Tropin oder Tropin ist vorläufig nicht gegückt, wohl aber vermittelt die Substanz eine zweite Synthese des Tropidins.

Gegen die meisten Reductionsmittel verhält sich das ψ -Bromtropanolbrommethylelat wie die Halogenderivate von Dimethylpiperidin; es regenerirt nämlich das ungesättigte Alkin. Dagegen bildete sich bei der Reduction mit Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure, indem Hydroxylgruppe und Brom ohne Ersatz eliminiert wurden, Tropidin-jodmethylelat; die Destillation des entsprechenden Chlorids lieferte wiederum Tropidin.

Schlusswort. Für die vollständige Synthese des Atropins bleibt noch eine Aufgabe zu lösen: die Umwandlung von Tropidin in Tropin, bensichtlich deren die Angaben der Litteratur unzutreffend sind¹⁾. Mit dem Studium dieser Reaction bin ich zur Zeit noch be-

¹⁾ cfr. diese Berichte 33, 1171, Fussnote 4 [1900].

beschäftigt. Die Ueberführung von Tropidin in Tropin bietet einen besonderen Reiz deshalb, weil im Tropin das Ausgangsmaterial für die Synthese des Cocaïns gegeben ist. Einstweilen ist es mir in einer gemeinsam mit dem Hrn. Adolf Bode ausgeführten Untersuchung gelungen, inactives Egonin aus Tropin aufzubauen.

Die hier vorläufig im Auszug mitgetheilten Versuche sollen demnächst an anderer Stelle ausführlicher beschrieben werden.

22. Julius Tafel: Notiz über Hydouracil.

(Eingegangen am 16. Januar.)

Vor einigen Wochen¹⁾ habe ich in Gemeinschaft mit Hrn. Arthur Weinschenk darüber berichtet, dass wir aus der Barbitursäure durch Reduction neben Trimethylenharnstoff einen Körper $C_4H_6O_2N_2$ erhalten haben, welchen wir Hydouracil nannten. Dabei ist es uns leider entgangen, dass diese Substanz schon vor mehreren Jahren von Weidel und Roithner²⁾ aus Succinamid dargestellt und als β -Lactylharnstoff beschrieben worden ist. Die beiderseitigen Beschreibungen des Körpers stimmen überein und ergänzen sich in mehreren Punkten gegenseitig.

¹⁾ Diese Berichte 33, 3385 [1900].

²⁾ Monatsh. f. Chem. 17, 175.

B e r i c h t i g u n g e n .

Jahrgg. 33, Heft 19, S. 3500, Z. 3 v. o. lies: » $C_{12}H_9N_2Br_5$ « statt $C_{12}H_{10}N_2Br_5$.
 » 33, » 19, » 3500, » 4 v. o. lies:
 »Ber. C 24.78, H 1.55, Br 68.84«
 statt Ber. C 24.74, H 1.72, Br 68.73,
 (Gef. » 25.8, 25.4, » 1.6, 1.6, » 68.75.)