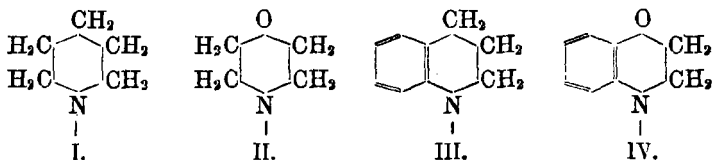


419. Julius v. Braun und Jon Seemann: Die relative Festigkeit cyclischer Basen, VIII.: Der Phenmorpholin- und der Homo-tetrahydrochinolin-Ring.

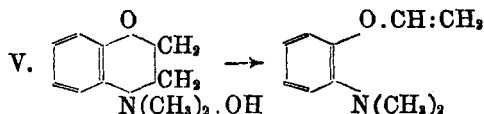
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 13. Oktober 1922.)

Der Piperidin-Ring (I.) wird, wenn die zum Stickstoff γ -ständige Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt wird, in seiner Festigkeit so außerordentlich geschwächt, daß der Morpholin-Ring (II.) als das am lockersten gebaute Ringgebilde unter den bisher untersuchten drei monocyclischen Basen (Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin) erscheint¹⁾. Es war daher wichtig, festzustellen, welchen Einfluß auf die Festigkeit des *Py*-Tetrahydrochinolin-Ringes (III.) ein ähnlicher Ersatz des γ -ständigen Methylens durch Sauerstoff (IV.) ausüben wird.



Bisher war nach dieser Richtung lediglich bekannt, daß das *N*-Dimethyl-phenmorpholiniumhydroxyd (V.) im Gegensatz zum analogen quartären Hydroxyd der *Py*-Tetrahydrochinolin-Reihe bei höherer Temperatur nicht unter Abgabe von Methylalkohol dissoziiert, sondern eine vollständige Ring-Sprengung erleidet²⁾:



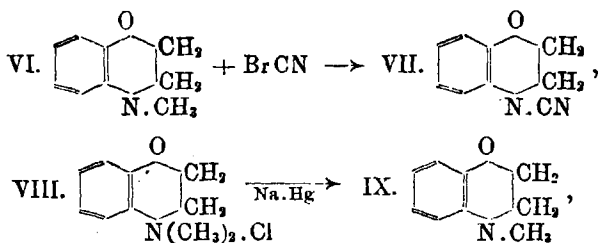
Im Gegensatz zu den monocyclischen Aminen geht aber bei bicyclischen Basen mit einer aromatischen Hälfte und einem an diese Hälfte gebundenen Stickstoffatom die Hofmannsche Reaktion anderen Ringsprengungs-Reaktionen vielfach nicht parallel, sondern sie folgt eigenen Gesetzen³⁾; man wird wohl nicht fehl gehen in der Annahme, daß bei der extrem hohen Temperatur, bei der sie durchgeführt wird, die Stabilitätsverhältnisse der einzelnen Ringgebilde gegenüber einer tieferen Temperatur eine un-

¹⁾ J. v. Braun und L. Köhler, B. 51, 253 [1918].

²⁾ Knorr, B. 32, 733 [1899].

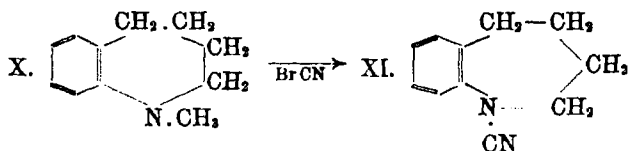
³⁾ vergl. z.B. die voranstehende Abhandlung.

gleichmäßige Verschiebung erleiden und wird daher für einen Festigkeitsvergleich bei normalen Bedingungen mehr Wert auf solche Reaktionen legen, die man bei einer tieferen Temperatur durchführen kann. Wir haben daher den Phenmorpholin-Komplex den beiden Reaktionen unterworfen, die von uns bisher für diesen Zweck ausgearbeitet worden sind, nämlich der Bromcyan- und der Natrium-amalgam-Einwirkung, und stellten dabei überraschenderweise fest, daß durch Angliederung des aromatischen Ringes an den Morpholin-Komplex seine Stabilität so außerordentlich erhöht wird, daß er dem Bromcyan gegenüber mindestens ebenso fest wie *Py*-Tetrahydro-chinolin, dem Natrium-amalgam gegenüber noch fester wird: Die beiden Reaktionen verlaufen nämlich im Sinne der Gleichungen:



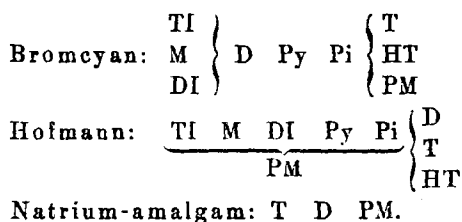
während *N*-Methyl-*Py*-tetrahydro-chinolin auch durch Bromcyan glatt entmethyliert wird und *N*-Dimethyl-*Py*-tetrahydro-chinolinium-chlorid zu 60% den Ring öffnet.

Die Untersuchung der Festigkeitsverhältnisse bei den sieben-gliedrigen stickstoff-haltigen Ringen wäre mit Rücksicht auf die Klarlegung der Verhältnisse bei ihren fünf- und sechsgliedrigen Ring-Homologen außerordentlich erwünscht, ist aber zurzeit mit Rücksicht auf die ungemein schwierige Beschaffung einer genügenden Menge Material für das monocyclische Hexamethylenimin, $[\text{CH}_2]_6 > \text{NH}$, kaum durchführbar. Wir haben uns daher begnügt, die Frage — wenigstens in der Richtung der Bromcyan-Spaltung — für das Benzo-hexamethylenimin, das Homo-*Py*-tetrahydro-chinolin, zu lösen, und fanden, daß die Festigkeit hier nicht kleiner als beim *Py*-Tetrahydro-chinolin ist, denn die Reaktion vollzieht sich restlos im Sinne der Gleichung:



Für das quartäre Methylhydroxyd XII. fanden wir, daß es wie die zwei niederen Ring-Homologen bei höherer Temperatur vollständig in Methylalkohol und *N*-Methyl-homo-*Py*-tetrahydro-chinolin zerfällt.

Wenn man die bisher bei den neun untersuchten Ringsystemen (Pyrrolidin = *Py*, Piperidin = *Pi*, Morpholin = *M*, Dihydro-indol = *D*, Dihydro-isoindol = *DI*, *Py*-Tetrahydro-chinolin = *T*, *Py*-Tetrahydro-isoquinolin = *TI*, Phenmorpholin = *PM*, Homo-*Py*-tetrahydro-chinolin = *HT*¹⁾) erhaltenen Resultate zusammenstellt, dann ist der erste Eindruck der, daß man bei den drei angewandten Reaktionen drei scheinbar recht zusammenhanglose Reihen gewinnt²⁾:



Die Sache scheint aber doch in Wirklichkeit günstiger zu liegen: denn als »störende« Elemente unter den neun Ringsystemen erweisen sich nur zwei: das Dihydro-indol und das Phenmorpholin, mit deren Ausschaltung die Kongruenz der Reihen hergestellt wird. Es ist schwer im Augenblick zu sagen, welches konstitutionelle Moment bei beiden Basen ins Gewicht fällt. Es ist auffallend, daß beiden ein aromatisch gebundenes Stickstoffatom gemeinsam ist, das mit einer nach zwei CH_2 -Gruppen unterbrochenen Kohlenstoff-Kette beladen ist: $\text{—Ar—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$, und man wird

unwillkürlich zur Vermutung geführt, daß diese Atomgruppierung gewisse Eigenheiten im Verhalten bedingt, wie es ja z. B. auch in höchstem Grade auffallend ist, wie stark die Ringfestigkeit des Dihydro-indols durch Alkylierung des einen oder anderen Kohlenstoffatoms dieser Äthylenkette beeinflußt wird und wie ohne jeden Einfluß auf die Ringfestigkeit die analoge Alkylierung beim *Py*-

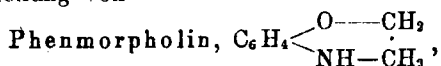
¹⁾ Den Stickstoffring des Morphins, der auch schon untersucht worden ist (B. 52, 1999 [1919]) möchten wir zunächst von der Betrachtung ausschließen, bis die Einzelheiten der Morphin-Formel klarer erkannt sein werden.

²⁾ Die Basen sind von links nach rechts nach zunehmender Ringfestigkeit geordnet.

Tetrahydro-chinolin¹⁾ ist. Mehr kann wohl zur Zeit noch nicht gesagt werden, und es muß weiteren Beobachtungen, in erster Linie dem Studium der gleichfalls in der $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Kette alkylierten Phenmorpholine überlassen bleiben, mehr Klarheit in dieser Frage zu schaffen.

Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung von



deren erste Etappe bekanntlich in der Gewinnung von *N*-[β -Oxy-äthyl]-*o*-anisidin, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3).\text{NH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{OH}$, aus Anisidin und Äthylen-chlorhydrin besteht, kann man die Vorschrift von Knorr²⁾ dahin vereinfachen, daß man die Komponenten statt in Druckröhren in offenem Gefäß aufeinander einwirken läßt. Wenn man einen fast doppelten Überschuß an Äthylen-chlorhydrin anwendet und 48 Std. auf dem Wasserbade erwärmt, so geht die Reaktion mit 75—80% Ausbeute vor sich: der zu einer von etwas Öl durchtränkten Krystallmasse erstarrende Gefäßinhalt wird in verd. Säure gelöst, das überschüssige Chlorhydrin abgetrennt, das Basengemisch freigemacht und fraktioniert: bei 130° (12 mm) geht Anisidin (11%) über, bei 170—180° das gesuchte Oxyäthyl-anisidin; im Kolben bleibt dann noch ein im wesentlichen aus *N*-Bis-[β -oxyäthyl]-*o*-anisidin, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3).\text{N}(\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{OH})_2$, bestehender Rückstand.

Zur Charakteristik des *N*-[β -Oxy-äthyl]-*o*-anisidins, von dem noch keine Derivate beschrieben sind, stellten wir das Pikrat her, das gut aus Alkohol krystallisiert und bei 140° schmilzt und das Chlorhydrat, das sich in Alkohol mäßig löst und den Schmp. 134° zeigt.

Das Phenmorpholin kann daraus nach der Vorschrift von Knorr (l. c.) durch 7-stündiges Erhitzen mit der 5-fachen Menge konz. Salzsäure auf 160—180° und nachheriges 1-stündiges Erwärmen mit verd. Alkali auf dem Wasserbade mit 38% Ausbeute gewonnen werden. Es siedet unter 12 mm bei 127—128°.

Wir haben es zum Ausgangspunkt unserer Versuche genommen, weil wir uns überzeugt haben, daß es einfacher ist, von hier aus zum *N*-Dimethyl-phenmorpholiniumjodid und weiter zum *N*-Methyl-phenmorpholin zu kommen, als wenn auf dem von Knorr³⁾ beschrittenen Wege erst *N*-Methyl-*o*-anisidin, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3).$

1) vergl. die voranstehende Abhandlung. 2) B. 22, 2095 [1889].

3) l. c. und B. 32, 733 [1899].

NH.CH₃, dann das *N*-Methyl-*N*-[β-oxy-äthyl]-*o*-anisidin, C₆H₄(OCH₃).N(CH₃).CH₂.CH₂.OH, daraus das *N*-Methyl-phenmorpholin und schließlich dessen Jodmethylat synthetisiert wird.

Das *N*-Dimethyl-phenmorpholiniumjodid entsteht in quantitativer Ausbeute, wenn man Phenmorpholin mit etwas mehr als 2 Mol. Jodmethyl und etwas mehr als 1 Mol. Natriumhydroxyd in 5-proz. Lösung auf dem Wasserbade erwärmt. Nach mehreren Stunden erhält man eine klare Flüssigkeit, aus der beim Erkalten fast das gesamte Jodid analysenrein auskristallisiert; eine kleine Menge kann noch durch konzentrierte Lauge ausgefällt werden. Durch Trockendestillation im Vakuum geht es wiederum völlig quantitativ in

N-Methyl-phenmorpholin (VI.)

über, dessen Sdp. wir unter 12.5 mm zu 124° bestimmten, und welches wir außer durch das schon von Knorr beschriebene Chlorhydrat (Schmp. 163°) noch durch das in Alkohol schwer lösliche Pikrat vom Schmp. 144° charakterisierten.

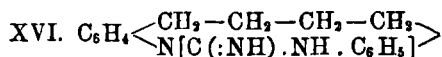
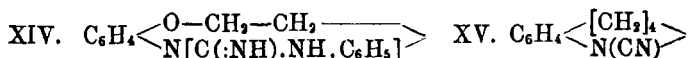
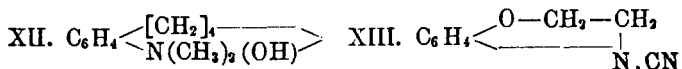
Bromcyan löst sich in der Base zunächst unter Abkühlung auf. Erwärmt man das Gemisch auf gelinde siedendem Wasserbade, so verdickt es sich allmählich, die Reaktion schreitet aber nur langsam fort. Wenn man nach 40 Min. Äther zusetzt, so erhält man eine feste Fällung, die sich in Alkohol schwer löst, daraus in silberglänzenden Schüppchen vom Schmp. 213° kristallisiert und das *N*-Dimethyl-phenmorpholiniumbromid darstellt.

0.1186 g Sbst.: 0.2139 g CO₂, 0.0640 g H₂O. — 0.3136 g Sbst.: 0.2425 g Ag Br.

C₁₀H₁₄ONBr. Ber. C 49.20, H 5.79, Br 32.79.

Gef. » 49.20, » 6.04, » 32.71.

Dem ätherischen Filtrat vom Bromid entzieht verd. Säure unveränderte Ausgangsbasis (und zwar fast 50%) und hinterläßt ein Öl, welches unter 1 mm Druck zwischen 115° und 118° siedet und in der Zusammensetzung dem *N*-Phenmorpholylcyanid (XIII.) sehr nahe kommt, aber noch ganz schwach brom-



haltig ist. Es wurde daher mit einem Überschuß (3 Mol.) von

Anilin-Chlorhydrat vermischt und durch $\frac{1}{2}$ -ständiges Erhitzen auf 150° in das Guanidin XIV. verwandelt. Dieses entsteht in der fast berechneten Menge und stellt — in der üblichen Weise isoliert — kleine, farblose, in Alkohol schwer lösliche Nadeln vom Schmp. 152° dar.

0.1200 g Sbst.: 17.8 ccm N (20° , 760 mm).

$C_{15}H_{15}ON_3$. Ber. N 16.60. Gef. N 16.89.

Das Chlorhydrat des neuen Guanidius ist ölig, liefert aber ein gut krystallisiertes Platinsalz vom Schmp. 144° .

Läßt man

Natrium-amalgam auf

N-Dimethyl-phenmorpholiniumchlorid (VIII.)

einwirken, so erhält man ein Öl, dem zwar ein schwacher methylamin-ähnlicher Geruch anhaftet und das beim Destillieren einen ganz geringen niedrig siedenden Vorlauf liefert, das aber im wesentlichen bei der Temperatur des *N*-Methyl-phenmorpholins destilliert. Es enthält zwar wie die Analyse zeigte, noch eine kleine Beimengung:

0.0890 g Sbst.: 0.2382 g CO_2 , 0.0644 g H_2O .

$C_9H_{11}ON$. Ber. C 72.48, H 7.38,

Gef. » 73.01, » 8.09,

$C_{10}H_{15}ON$. Ber. » 72.75, » 9.09,

gibt aber die Nitrit- und Malachitgrün-Reaktion mit derselben Intensität wie *N*-Methyl-phenmorpholin und verhält sich ganz ähnlich gegen Formaldehyd. *N*-Methyl-phenmorpholin gibt damit unter den üblichen Bedingungen ein dickes Öl, das unter 2 mm zur Hälfte unzersetzt überdestilliert werden kann (bei ca. 260°), worauf sich Zersetzungserscheinungen bemerkbar machen. Das Übergehende — ein sehr zähflüssiges Öl — zeigt recht genau die Zusammensetzung des erwarteten Diphenyl-methan-Derivats:

0.1387 g Sbst.: 0.3729 g CO_2 , 0.0927 g H_2O .

$C_{19}H_{22}O_2N_2$. Ber. C 73.55, H 7.10,

Gef. » 73.35, » 7.48,

und liefert ein aus Alkohol gut krystallisierendes Dijodmethylat vom Schmp. 157° :

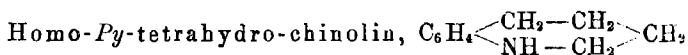
0.3917 g Sbst.: 0.3094 g AgJ.

$C_{21}H_{28}O_2N_2J_2$. Ber. J 42.77. Gef. J 42.70,

und ein auch gut aus Alkohol krystallisierendes Pikrat vom Schmp. 160° .

Genau so verhält sich das Natrium-amalgam-Reduktionsprodukt gegen Formaldehyd. Man erhält gar kein mit Wasserdampf flüch-

tiges Produkt, sondern lediglich das zähe Öl, das unter 2 mm auch zur Hälfte überdestilliert werden kann (Schmp. 250°) und das dann dasselbe Pikrat vom Schmp. 160° liefert. Eine Ring-Öffnung in wahrnehmbarem Umfang tritt also weder mit Bromcyan noch mit Natrium-amalgam ein.



wurde von uns in der früher von J. v. Braun und B. Bartsch¹⁾ beschriebenen Weise dargestellt und in schön krystallisierter Form (Schmp. 33°) erhalten. Es war seinerzeit schon bei einem kleinen Versuch beobachtet worden, daß die erschöpfende Methylierung der Base nicht leicht erfolgt. Wir konnten das Resultat beim Arbeiten mit größeren Mengen vollkommen bestätigen und dabei die Produkte der Methylierung — das tertiäre Amin und das quartäre Methyljodid — im Gegensatz zu früher in ganz reiner Form fassen.

Wenn man das Homo-*Py*-tetrahydro-chinolin in methylalkoholischer Lösung mit 1 Mol. Alkali versetzt und 2.5 Mol. Jodmethyl zufügt, so erfolgt eine energische Reaktion; selbst bei weiterem 12-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade geht die Umwandlung aber nur zu etwa 20% über das tertiäre Methylderivat hinaus. Man destilliert den Methylalkohol ab, setzt etwas Alkali und Äther zu und schüttelt die tertiäre Base aus; das quartäre Jodid, das sich dabei als halbfeste, halbölige Emulsion abscheidet, wird in Chloroform aufgenommen und mit Äther versetzt. Beim vorsichtigen Arbeiten gelingt es, die Verbindung krystallisiert zu erhalten, während dies früher nicht möglich war. Der Schmp. liegt scharf bei 155°.

0.1294 g Subst.: 0.2264 g CO₂, 0.0696 g H₂O. — 0.2058 g Subst.: 0.1583 g AgJ.
C₁₂H₁₈NJ. Ber. C 47.53, H 5.80, J 41.89.
Gef. » 47.73, » 6.02, » 41.74.

Zur Identifizierung wurde es in das dem Chlormethylat entsprechende Platinsalz übergeführt, dessen Schmp. wie früher zu 197° gefunden wurde.

Das *N*-Methyl-homo-*Py*-tetrahydro-chinolin siedet unter 10 mm bei 108—110° und krystallisiert im Gegensatz zum sekundären Amin nicht.

0.1592 g Subst.: 0.4593 g CO₂, 0.1296 g H₂O.
C₁₁H₁₆N. Ber. C 81.93, H 9.38.
Gef. » 81.79, » 9.47.

¹⁾ B. 45, 3376 [1912].

Es stellt eine farblose, in Wasser kaum lösliche Flüssigkeit dar, liefert ein in Alkohol leicht lösliches Pikrat vom Schmp. 139°, ein öliges Chlorhydrat und ein gut krystallisiertes, in Wasser sehr schwer lösliches Platinsalz vom Schmp. 186°. Die Vereinigung mit Jodmethyl findet so langsam statt, daß bei 100° ohne Lösungsmittel zur vollständigen Umsetzung 15 Stdn. notwendig sind.

Das *N*-Methyl-homo-*Py*-tetrahydro-chinolin entsteht als einziges basisches Reaktionsprodukt, wenn man das quartäre Jodid mit Silberoxyd umsetzt, die Lösung eindampft und den Rückstand im Vakuum destilliert; eine Ring-Sprengung läßt sich hier ebenso wenig wie beim quartären Methylhydroxyd der *Py*-Tetrahydro-chinolin- und der Dihydro-indol-Reihe nachweisen.

Sie erfolgt auch nicht, wie schon in der Einleitung erwähnt, in merklichem Umfang, wenn man *N*-Methyl-homo-*Py*-tetrahydro-chinolin der Einwirkung von Bromcyan aussetzt. Das nach 2-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade entstehende, dickliche, grün gefärbte Produkt scheidet mit trockenem Äther in geringer Menge ein dickes, nicht fest werdendes, wasserlösliches Öl ab, das durch Umwandlung in das Chlorid und dann in das bei 197° schmelzende Platinsalz als *N*-Dimethyl-homo-*Py*-tetrahydro-chinoliniumbromid erkannt wurde.

3.955 mg Sbst.: 7.546 mg CO₂, 1.73 mg H₂O. — 0.0882 g Sbst.: 0.0224 g Pt.

C₂₄H₃₆N₂Cl₈Pt. Ber. C 37.90, H 4.74, Pt 25.65.

Gef. » 37.66, » 4.90, » 25.40.

Die mit verd. Säure ausgeschüttelte, ätherische Lösung liefert beim Destillieren neben einem ganz geringen Rückstand ein unter 13 mm bei 178—182° siedendes Öl, das in der Zusammensetzung dem *N*-Homo-*Py*-tetrahydro-chinolylycyanid (XV.) nahe kommt, aber noch ein wenig Brom enthält. Es wurde daher in der beim Methyl-phenmorpholin beschriebenen Weise mit salzsau-rem Anilin umgesetzt, wobei das Guanidinderivat XVI. als ein beim Verreiben mit Petroläther schnell erstarrendes Öl erhalten wurde. Nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther zeigte die Verbindung den Schmp. 90°.

0.1041 g Sbst.: 0.2933 g CO₂, 0.0679 g H₂O. — 0.1086 g Sbst.: 14.6 ccm N (16°, 763 mm).

C₁₇H₁₉N₃. Ber. C 76.97, H 7.01, N 15.85.

Gef. » 76.86, » 7.30, » 15.76.

Auch hier besteht also die Bromcyan-Wirkung fast ausschließ-lich in einer Abspaltung des Methyls.