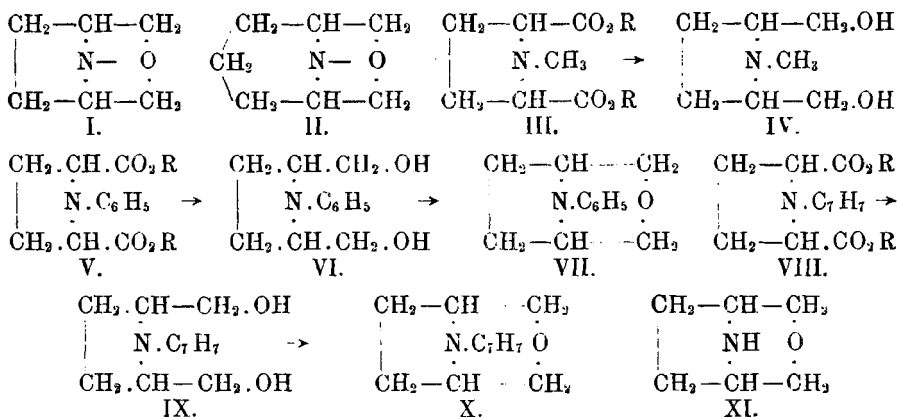


295. Julius v. Braun und Jon Seemann:  
Bicyclische Morpholine (I.).

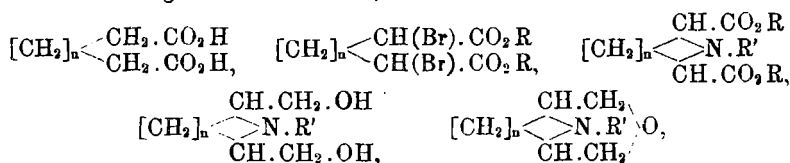
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 25. Mai 1923.)

Die Kenntnis bicyclischer sauerstoff-haltiger Ringe I und II, die wir als Morphopyrrolidin- und Morphopiperidin-Ring bezeichnen wollen, schien uns sowohl von chemischen als auch von pharmakologischen



Gesichtspunkten aus so interessant, daß wir uns durch eine Reihe von Versuchen zu vergewissern suchten, ob der in den Formeln:



zum Ausdruck kommende Weg, der in seiner letzten Etappe den altbekannten Knorr'schen Morpholin-Ringschluß bedeutet, wohl mit Erfolg beschritten werden kann. Wir wählten fürs erste zum Ausgangspunkt die *meso*- $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure in Form ihres Äthylesters, einmal weil er besonders leicht zugänglich ist<sup>1)</sup> und zweitens, weil daraus nach Fertigstellung der Stickstoff-Brücke die *cis*- $\alpha, \alpha'$ -Disubstitutionsprodukte des Pyrrolidin-Kerns entstehen müssen, welche für den zweiten Ringschluß nach allem, was man in verwandten Gebieten weiß<sup>2)</sup>, zum mindesten weit geeigneter als die vom *racem.*  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-ester ableitbaren *trans*-Pyrrolidin-Derivate sein müssen.

Unser Ziel versuchten wir in drei Anläufen zu erreichen. Das *N*-Methyl-Derivat III, mit dem wir unsere Versuche begannen, ließ sich zwar auch in größerer Menge bequem bereiten, erlitt aber bei der Natrium-Alkohol-Reduktion eine so weitgehende Verseifung, daß das Bisoxymethyl-Produkt IV nur in minimaler Ausbeute gefaßt werden konnte; das *N*-Phenyl-derivat V ließ zwar eine ergiebige Reduktion zu VI zu, aber die Wasser-

<sup>1)</sup> Ingold, Soc. 119, 951 [1921].

<sup>2)</sup> vergl. Windaus, Nachr. Kgl. Ges. d. Wiss. Gött. 1921, 177; Willstätter und Bommer, A. 422, 15 [1921].

abspaltung lieferte kein völlig reines Produkt VII. Erst in der Benzyl-Reihe hatten wir vollen Erfolg, denn die Produkte VIII, IX und X ließen sich ganz rein fassen. Und da sich überraschenderweise zeigte, daß der Morpholin-Ring durch Vergesellschaftung mit dem Pyrrolidin-Ring eine außerordentliche Festigung erfährt und durch Bromcyan im wesentlichen den Benzylrest abspaltet, so ist damit auch der zur sekundären Stamm-Base XI und von da zu weiteren *N*-Alkyl-Derivaten führende Weg klar vorgezeichnet.

### Beschreibung der Versuche.

Außer dem bequem in größerer Menge (l. c.) zugänglichen Äthylester der *meso*- $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-adipinsäure versuchten wir auch gelegentlich den bereits bekannten Methylester<sup>3)</sup> und den noch unbekannten Benzylester als Ausgangspunkt zu verwenden, ohne jedoch damit Vorteile zu erzielen. Der Benzylester scheidet sich, vermutlich wie die zwei anderen Ester in der *meso*-Form, krystallisiert ab, wenn man die in der üblichen Weise bromierte Adipinsäure in Benzylalkohol ( $2\frac{1}{2}$ —5-fache Menge) einträgt und in der Kälte stehen läßt. Er schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 83° und stellt feine, stark zu Tränen reizende, unter 15 mm bei ca. 280° unter geringer Zersetzung siedende Schuppen dar.

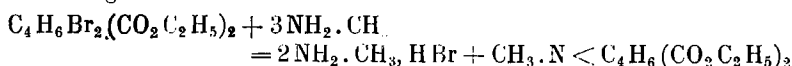
0.3151 g Sbst.: 0.2466 g Ag Br.

$C_{18}H_{20}O_4Br_2$ . Ber. Br 33.02. Gef. Br 33.30.

### Methylamin und *meso*-Dibrom-adipinsäure-äthylester.

Die Einwirkung von Methylamin auf Dibrom-adipinsäure-ester ist schon vor längerer Zeit von Willstätter und Lessing<sup>4)</sup> untersucht worden. Die beiden Forscher arbeiteten mit stark überschüssigem Methylamin, erhielten unter diesen Umständen ein Gemisch von *cis*-*N*-Methyl-pyrrolidin- $\alpha, \alpha'$ -bis-[carbonsäure-äthylester<sup>1</sup>] und *cis*-*N*-Methyl-pyrrolidin- $\alpha, \alpha'$ -bis-[carbonsäure-methylamid] und gewannen durch Verseifung des Gemisches mit Baryt und sukzessive weitere Behandlung mit Schwefelsäure, Silberoxyd und Schwefelwasserstoff die freie *cis*-*N*-Methyl-pyrrolidin- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsäure, die ihrerseits zum Methylester esterifiziert werden konnte.

Wir haben versucht, die Bedingungen zu ermitteln, unter denen nach der Gleichung:



direkt der Äthylester gewonnen werden kann, und fanden nach einer Reihe von Versuchen, daß dies wohl möglich ist, allerdings mit einer rund etwa halb so großen Ausbeute, wie nach dem längeren Verfahren von Willstätter und Lessing, da als Konkurrenzreaktion des Ringschlusses die Amidierung der Estergruppen durch Methylamin auftritt, so daß die Reaktionsmasse noch unverbrauchten Brom-ester, ferner das Methylamid der cyclischen Säure und endlich das Methylamid der Dibrom-adipinsäure,  $(CH_3 \cdot NH \cdot CO \cdot CHBr \cdot CH_2)_2$ , enthält.

Man arbeitet am besten so, daß ein unter Kühlung hergestelltes Gemisch des Brom-esters (1 Mol.) und Methylamins (3 Mol.) in 20-proz. benzolischer Lösung 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann 3 Stdn. auf 100° erwärmt wird. Der abgeschiedene feste Körper wird abgesaugt und hinterläßt beim Auswaschen mit Wasser, wobei das allermeiste als Methylamin-bromhydrat in Lösung geht, in ca. 5% Ausbeute das vorhin erwähnte gebromte Amid als farblose, in Wasser gar nicht, in Alkohol sehr

<sup>3)</sup> Le Sueur, Soc. 95, 273 [1909]; Ingold, l. c.

<sup>4)</sup> B. 35. 2065 [1902].

schwer lösliche Verbindung, die daraus gut umkrystallisiert werden kann und dann bei 214—215° schmilzt.

0.1652 g Sbst.: 11.7 ccm N (15°, 757 mm). — 0.1723 g Sbst.: 0.1963 g Ag Br.

$C_8H_{14}O_2N_2Br_2$ . Ber. N 8.55, Br 48.75. Gef. N 8.22, Br 48.48.

Das benzolische Filtrat wird im Vakuum von Benzol befreit und mit Äther versetzt, wobei ein großer Teil des Pyrrolidin-bis-[carbonsäure-amids] als langsam erstarrendes Öl ausfällt. Der Äther-Inhalt geht beim Fraktionieren im Vakuum zum größten Teil bei 135—175° über und hinterläßt wieder das nicht destillierbare Amid. Durch 2-maliges Fraktionieren kann aus dem Destillat der um 170° siedende Dibrom-adipinsäure-ester abgetrennt und der reine unter 11 mm bei 142—146° siedende *cis-N-Methyl-pyrrolidin- $\alpha,\alpha'$ -bis-[carbonsäure-äthylester]* gewonnen werden. Ausbeute 35—39% der Theorie, und da eine beträchtliche Menge Ausgangs-Brom-ester rein zurückgewonnen werden kann, da ferner heute die Adipinsäure ungemein leicht zugänglich ist und alle Operationen einfach durchzuführen sind, scheint uns unter den heutigen Verhältnissen unser Weg vielleicht empfehlenswerter als der Willstätter-Lessingsche zu sein.

Der Methyl-pyrrolidin-bis-[carbonsäure-äthylester] (III) stellt eine farblose Flüssigkeit von schwach basischem Geruch dar und krystallisiert zum Unterschied vom Methylester nicht.

0.1207 g Sbst.: 0.2557 g  $CO_2$ , 0.0918 g  $H_2O$ .

$C_{11}H_{19}O_4N$ . Ber. C 57.51, H 8.34. Gef. C 57.79, H 8.51.

Die Verbindung ist sehr leicht verseifbar. Ihr Pikrat und Jodmethyolat sind ölig, das Chlorhydrat fest, aber hygroskopisch (Schmp. 126—128°), das Platinsalz krystallisiert gut in hellgelben Blättchen und schmilzt bei 180°.

*cis-N-Methyl- $\alpha,\alpha'$ -bis-[oxy-methyl]-pyrrolidin* (IV).

Wegen der leichten Verseifbarkeit läßt sich die Reduktion der Carbox-äthylgruppen in dem *N-Methyl-ester* nur mit minimaler Ausbeute durchführen, selbst wenn man mit äußerst gut getrocknetem Alkohol arbeitet. Wir wandten die 20 At. entsprechende Menge Natrium an, säuerten nach der Auflösung an, trieben den Alkohol ab, konzentrierten den Rückstand und machten stark alkalisch. Das abgeschiedene basische Produkt stellt eine etwas zähere Flüssigkeit als der Ester dar und siedet unter 12 mm, soweit sich bei der geringen Menge beurteilen ließ, ungefähr zwischen 120° und 130°.

0.1004 g Sbst.: 0.2123 g  $CO_2$ , 0.0937 g  $H_2O$ .

$C_7H_{15}O_2N$ . Ber. C 57.89, H 10.42. Gef. C 57.69, H 10.45.

Die Ausbeute beträgt nicht ganz 3%, so daß wir die Verbindung nicht näher untersuchen konnten. Ihr Chlorhydrat, Gold-Doppelsalz und Jodmethyolat erwiesen sich als ölig.

*cis-N-Phenyl- $\alpha,\alpha'$ -bis-[oxy-methyl]-pyrrolidin* (VI).

*cis-N-Phenyl-pyrrolidin- $\alpha,\alpha'$ -bis-[carbonsäure-ester]* (V) ist vor 14 Jahren schon von Le Sueur in einer merkwürdig verlaufenden Reaktion aus Dibrom-adipinsäure-ester und *N*-Äthyl-anilin neben Bis-[äthyl-anilino]-adipinsäure-ester,  $(C_2H_5OOC.CH[N(C_6H_5)(C_2H_5)].CH_2)_2$ , erhalten worden<sup>5)</sup>. Einfacher kommt man natürlich zum Ziel, wenn man mit Anilin arbeitet: Ein Gemisch von 1 Mol. Ester und 3 Mol. Anilin setzt sich auf dem Wasserbade unter Abscheidung von Anilinsalz sehr leicht um, und wenn

<sup>5)</sup> Soc. 95, 273 [1909].

man nach mehreren Stunden verd. Säure zusetzt, bleibt in fast quantitativer Ausbeute der in verd. Säuren kaum lösliche cyclische Ester als ein unter 13 mm fast konstant bei 205° siedendes Öl zurück.

0.1190 g Sbst.: 0.2852 g CO<sub>2</sub>, 0.0786 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 65.95, H 7.27. Gef. C 65.91, H 7.45.

Wenn man den Ester mit dem Vierfachen der berechneten Menge von Natrium reduziert und dann in der üblichen Weise verfährt, so erhält man ein ziemlich viscoses Öl, das unter 11 mm bis 200° nur einen ganz kleinen Vorlauf liefert. Fast die gesamte Menge (nahezu 50% der Theorie) destilliert zwischen 220° und 230° und stellt das analysenreine in der Überschrift genannte Produkt dar. Dieses ist sehr zäh, farb- und geruchlos, nicht krystallisierbar und liefert lauter ölige Salze.

0.2371 g Sbst.: 0.6020 g CO<sub>2</sub>, 0.1814 g CO<sub>2</sub>.

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 69.55, H 8.28. Gef. C 69.61, H 8.55.

#### N-Phenyl-morphopyrrolidin (VII).

Wenn man das phenyl-haltige Bis-oxymethyl-Produkt nach der Knorr'schen Vorschrift mit der 5-fachen Menge 70-proz. Schwefelsäure auf 150° erwärmt, so ist die Veränderung nur eine geringe; auch bei 160—165° wird noch sehr viel Ausgangsmaterial zurückgewonnen und erst bei 5-stdg. Erhitzen auf 175° ist dies nicht der Fall. Der Bombeninhalt ist aber beträchtlich verkohlt, und wenn man mit Alkali und Äther die basischen Produkte der Reaktion isoliert, so erhält man nur wenig mehr als 50% des Ausgangsmaterials. Die Masse besitzt keinen einheitlichen Siedepunkt; man erhält einen von 70 bis über 100° (13 mm) übergelenden Vorlauf und als Hauptfraktion ein ziemlich dünnflüssiges Öl vom Sdp. 140—150°, dessen Analysenwerte denen des Phenyl-morphopyrrolidins zwar nahe kommen, aber deutlich zeigen, daß es noch verunreinigt ist. Das folgt auch aus der Unfähigkeit der Base zu krystallisieren, während der feste Aggregatzustand der im folgenden beschriebenen Benzylverbindung dasselbe auch für das reine Phenylprodukt erwarten läßt.

#### cis-N-Benzyl- $\alpha, \alpha'$ -[oxy-methyl]-pyrrolidin (IX).

Benzylamin (3 Mol.) in unverdünntem Zustande und Dibromadipinsäure-ester (1 Mol.) reagieren miteinander so energisch, daß man sie zweckmäßig zunächst, bis die Hauptreaktion vorüber ist, unter Eiskühlung zusammenbringt und erst zum Schluß 1/2 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Ansäuern, Ausäthern, Alkalisieren und Ausäthern erhält man ein leicht trennbares Gemisch von Benzylamin, das im Vakuum unterhalb von 100° und dem Pyrrolidin-ester VIII, der unter 12 mm bei 205—207° siedet.

0.1360 g Sbst.: 0.3300 g CO<sub>2</sub>, 0.0963 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 66.85, H 7.59. Gef. C 66.90, H 7.80.

Die Verbindung liefert ein öliges Pikrat und ein ebenfalls öliges Jodmethylat, dagegen ein festes, wenn auch recht hygroskopisches Chlorhydrat vom Schmp. 128° und ein gut krystallisiertes Platinsalz vom Schmp. 158° (ber. Pt 19.13, gef. Pt 19.16).

Die in der üblichen Weise durchgeführte Natrium-Alkohol-Reduktion lieferte in fast 50% Ausbeute das Dioxyprodukt, das sofort einheitlich bei 206—211° (Hauptmenge 210—211°) unter 13 mm destillierte und ein ziemlich dickes, geruchloses Öl darstellte.

0.1329 g Subst.: 0.3432 g  $\text{CO}_2$ , 0.1052 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ . Ber. C 70.55, H 8.60. Gef. C 70.50, H 8.85.

Im Gegensatz zum *N*-Benzyl-ester ist hier das Chlorhydrat ölig, dagegen das Pikrat fest; es krystallisiert schön aus Alkohol und schmilzt bei  $139^\circ$ ; das gleichfalls feste Platinsalz ist in Wasser schwer löslich und schmilzt bei  $177^\circ$  (ber. Pt 22.90, gef. Pt 22.80).

### *N*-Benzyl-morphopyrrolidin (X).

Genau wie die Phenylverbindung bleibt die Benzylverbindung mit 70-proz. Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen  $150$  und  $160^\circ$  im wesentlichen unverändert. Bei 5-stdg. Erhitzen auf  $175^\circ$  dagegen geht die gewünschte Wasserabspaltung ziemlich restlos zu Ende, und die Verkohlung ist nur gering. Das basische Produkt der Reaktion siedet unter 12 mm bei  $120$ — $180^\circ$  (Hauptmenge  $130$ — $145^\circ$ ); durch 2-maliges Fraktionieren kann man das meiste als einheitlich bei  $145$ — $147^\circ$  siedende Fraktion gewinnen. Das Benzyl-morphopyrrolidin, dessen Ausbeute fast 60% des Dioxykörpers beträgt, stellt nach dem Überdestillieren eine in Vergleich zum Ausgangsprodukt ziemlich leicht bewegliche Flüssigkeit dar, die nach mehrtägigem Stehen restlos erstarrt und dann bei  $46^\circ$  schmilzt.

0.1154 g Subst.: 0.3242 g  $\text{CO}_2$ , 0.0911 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}$ . Ber. C 76.80, H 8.43. Gef. C 76.63, H 8.83.

Das Chlorhydrat ist fest, leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol und schmilzt bei  $255^\circ$ .

0.0928 g Subst.: 0.0561 g AgCl.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ONCl}$ . Ber. Cl 14.80. Gef. Cl 14.96.

Das erst ölig ausfallende, später krystallinisch werdende Platinsalz schmilzt bei  $134^\circ$ , das Pikrat ist auch in der Wärme in Alkohol sehr schwer löslich und zeigt den Schmp.  $164^\circ$ , das Jodmethylat endlich löst sich auch schwer in Alkohol und schmilzt bei  $249^\circ$ .

0.1431 g Subst.: 0.0979 g AgJ.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ONJ}$ . Ber. J 36.66. Gef. J 36.98.

Entsprechend seinem Charakter als Ätherbase ist das *N*-Benzyl-morphopyrrolidin indifferent gegen Essigsäure-anhydrid, gegen Benzoylchlorid und gegen ätherische Magnesiumjodmethyl-Lösung, mit welcher letzterer das Bisoxymethyl-Produkt stürmisch Methan entwickelt.

Mit Bromcyan setzt sich die bicyclische Benzylbase ziemlich lebhaft um, so daß anfänglich gekühlt werden muß; wenn man denn noch kurze Zeit auf  $60^\circ$  erwärmt, ist die Reaktion zu Ende, und man bekommt eine ziemlich dünnflüssige, bräunliche, die Schleimhäute stark angreifende Masse. Äther fällt daraus einen festen, in Alkohol schwer löslichen Körper, der sich leicht in Wasser löst, bei  $258^\circ$  schmilzt und sich als Anlagerungsprodukt von Benzylbromid an die Base erweist.

0.1288 g Subst.: 0.0827 g AgBr.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ONBr}$ . Ber. Br 26.9. Gef. Br 27.3.

Das ätherische Filtrat davon liefert beim Ausschütteln mit verd. Säure nur Spuren *N*-Benzyl-morphopyrrolidin und hinterläßt beim Eindunsten ein Öl, das fast zur Hälfte aus Benzylbromid besteht. Um es zu entfernen, setzt man alkohol. Trimethylamin in kleinem Überschuß zu, vervollständigt nach mehrstündigem Stehen die bald einsetzende Abscheidung von Benzyl-trimethyl-ammoniumbromid (Schmp.  $224^\circ$ ) durch Zusatz von Äther und dunstet das Filtrat ein. Es bleibt dann in Form eines dicken Öls ein Produkt, das der Hauptsache nach das durch Entbenzylierung entstandene

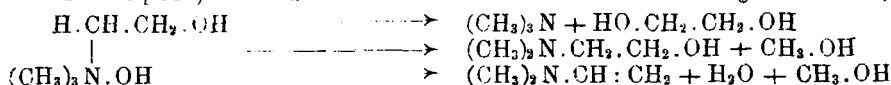
*N*-Cyan morphopyrrolidin darstellt, aber noch etwas bromhaltig ist und wohl durch das Produkt der Bromcyan-Ringsprengung ein wenig verunreinigt sein dürfte. Immerhin zweifeln wir nicht, daß die auch in anderen Fällen<sup>6)</sup> zur Reindarstellung eines *N*-Cyan-Produkts benutzten Methoden sich hier werden anwenden lassen, so daß das *N*-Benzyl-morphopyrrolidin wohl sicher als Eingangspforte zu dem weiteren Gebiet der Morphopyrrolidine betrachtet werden kann.

**296. Julius v. Braun und Werner Schirmacher:**  
**" Amyl-äthylenoxyd aus Önanthol.**

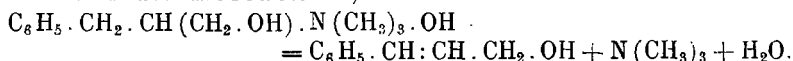
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 25. Mai 1923.)

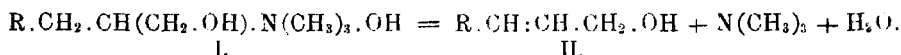
Während das einfachste Cholin nach den Versuchen von K. H. Meyer und H. Hopff<sup>1)</sup> sich beim Destillieren nach drei Richtungen zersetzt,



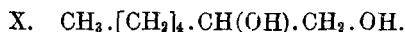
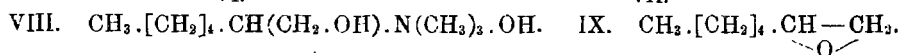
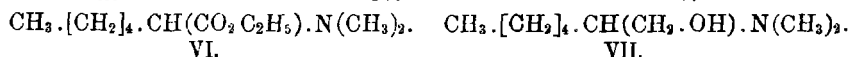
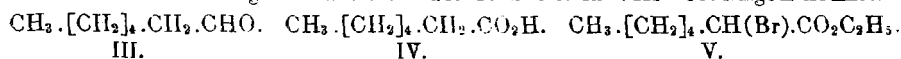
spalten sich Choline der fett-aromatischen Reihe mit einem zum Benzol-Kern  $\beta$ -ständigen  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Komplex und einer ebenso  $\beta$ -ständigen Ammoniumgruppe, die einzigen bisher untersuchten Vertreter vom Typus I<sup>2)</sup> nach Karrer und Horlacher<sup>3)</sup> ausschließlich im Sinne der Gleichung:



Es ist wahrscheinlich, daß die vielfach zutage tretende Tendenz zur Bildung einer dem Benzol-Kern benachbarten Doppelbindung auf diesen Reaktionsverlauf besonders fördernd wirkt, es ist aber auch denkbar, daß er ganz allgemein bei offenen Homologen des Cholins von der Formel I eintreten kann.



Wir haben die Reaktion, die möglicherweise geeignet war, uns eine Reihe  $\beta, \gamma$ -ungesättigter, für die von uns über die ungesättigten Verbindungen begonnene Untersuchung<sup>4)</sup> wichtiger Alkohole zu liefern, in der Heptyl-Reihe einer Prüfung unterzogen, wo wir, ausgehend vom Önanthol mit Hilfe durchsichtiger Reaktionen bis zum Cholin VIII vordringen konnten.



<sup>6)</sup> vergl. z. B. J. v. Braun, B. 44, 1257 [1911].

<sup>1)</sup> B. 54, 2274 [1921].

<sup>2)</sup> Die von Rabe und Hallensteden untersuchten Verbindungen (B. 43, 884, 2622 [1910]) gehören den Typen  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CH}[\text{OH}]\text{R}) \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{OH}$  und  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{R}) \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{OH}$  an.

<sup>3)</sup> Helv. 5, 571 [1922]; B. 56, 538 [1923].