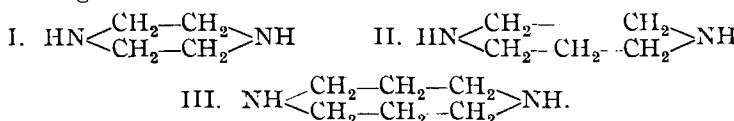


62. Julius v. Braun und Otto Goll: Die relative Festigkeit cyclischer Basen (XIII).

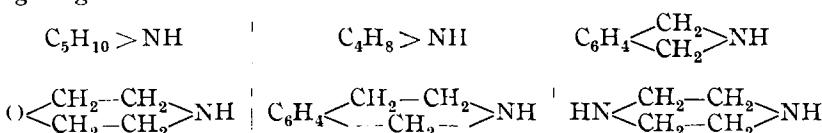
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 15. Dezember 1926.)

Der Molekularverband des sechsgliedrigen Piperidins erfährt eine sehr bemerkenswerte Schwächung seiner Festigkeit, wenn darin eine CH_2 -Gruppe durch den Sauerstoff¹⁾ und noch mehr, wenn sie durch die NH-Gruppe ersetzt wird²⁾, so daß das Piperazin von den bis jetzt erforschten cyclischen Basen das lockerste Ringgefüge besitzt. Um diesen Einfluß der gleichzeitigen Anwesenheit von zwei Stickstoffatomen in einer Ringkette an weiteren Beispielen festzustellen, zogen wir die zwei Ring-Homologen des Piperazins I, die Basen II und III, in den Bereich unserer Untersuchung.



Welche Festigkeit die ihnen entsprechenden Ein-Stickstoff-Ringe, das Hexamethylen-imin, $[\text{CH}_2]_6 > \text{NH}$, und das Heptamethylen-imin, $[\text{CH}_2]_7 > \text{NH}$, aufweisen, weiß man nicht, da das achtgliedrige Imin sich bis jetzt in nachweisbarer Menge überhaupt nicht hat synthetisieren lassen, während das siebengliedrige niedere Homologe zwar bekannt ist, aber nur mit so großen Opfern an Zeit und Geld dargestellt werden kann, daß wir uns bis jetzt noch nicht haben entschließen können, eine für die gründliche Erforschung seiner Ringfestigkeit erforderliche Menge davon zu bereiten³⁾. Man wird immerhin, bis diese Lücke ausgefüllt ist, kaum mit der Annahme fehlgehen, daß die zwei Ring-Homologen des Piperidins in der Größenordnung ihrer Ringfestigkeit sich dem Piperidin und Pyrrolidin nähern, d. h. in der Ringfestigkeits-Reihe:



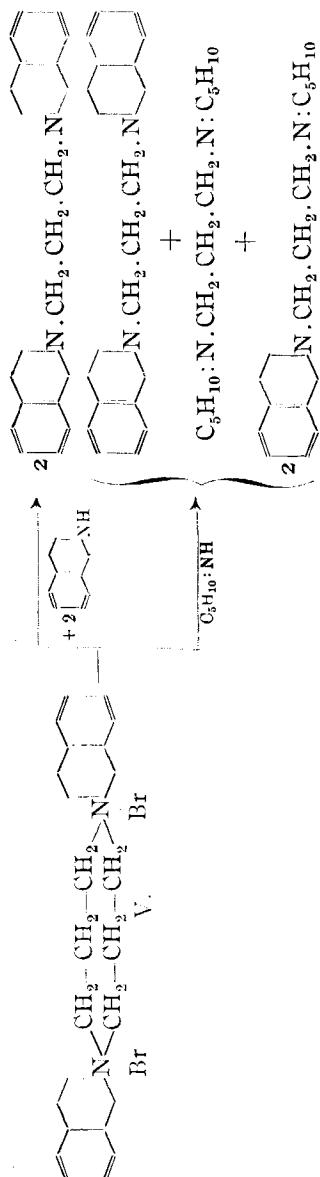
nach der linken Seite zu liegende Plätze einnehmen werden.

Bezüglich des Bis-trimethylen-diimins (III) geht nun aus einem schon vor zwanzig Jahren von Hörlein und Kneisel⁴⁾ ausgeführten Versuch hervor, daß es dem Piperidin in seiner Festigkeit unterlegen ist, denn das diquartäre Chlorid IV wird durch Kalilauge ausschließlich so verändert, daß der mittlere Ring aufgespalten wird. Bei der Übereinstimmung, die sich

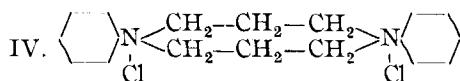
¹⁾ B. 51, 255 [1918]. ²⁾ B. 59, 936 [1926].

³⁾ Das nicht allzu schwer zugängliche 1,6-Dibrom-hexan, Br. $[\text{CH}_2]_6$. Br, kommt leider für die Darstellung von Spiranverbindungen $[\text{CH}_2]_6 > \text{N}(\text{Br}) \subset \text{R}$ nicht in Frage, da es, wie früher (B. 43, 2853 [1910]) von dem einen von uns gezeigt worden ist, beim Ringschluß mit organischen Basen unter Veränderung der Kohlenstoff-Kette zu α -Piperolin-Derivaten führt.

⁴⁾ B. 39, 1429 [1905].



bisher bezüglich der Resultate der Hofmannschen Aufspaltung und der Aufspaltung mit Ammoniak bzw. organischen Basen ergeben hat, verzichteten wir darauf, IV noch nach dieser zweiten Richtung zu untersuchen und gingen, indem wir uns dem diquartären Bromid V zuwandten, direkt zum Vergleich des Tetrahydro-isochinolin- und Bis-trimethylen-diimin-Ringes über. Wir stellten dabei fest, daß V beim Erhitzen mit Tetrahydro-isochinolin ausschließlich Di-tetrahydroisochinolino-propan liefert, während es mit Piperidin neben diesem und Di-piperidino-propan auch [γ -Piperidino-propyl]-tetrahydro-isochinolin und zwar in mehr als 50% Ausbeute erzeugt.

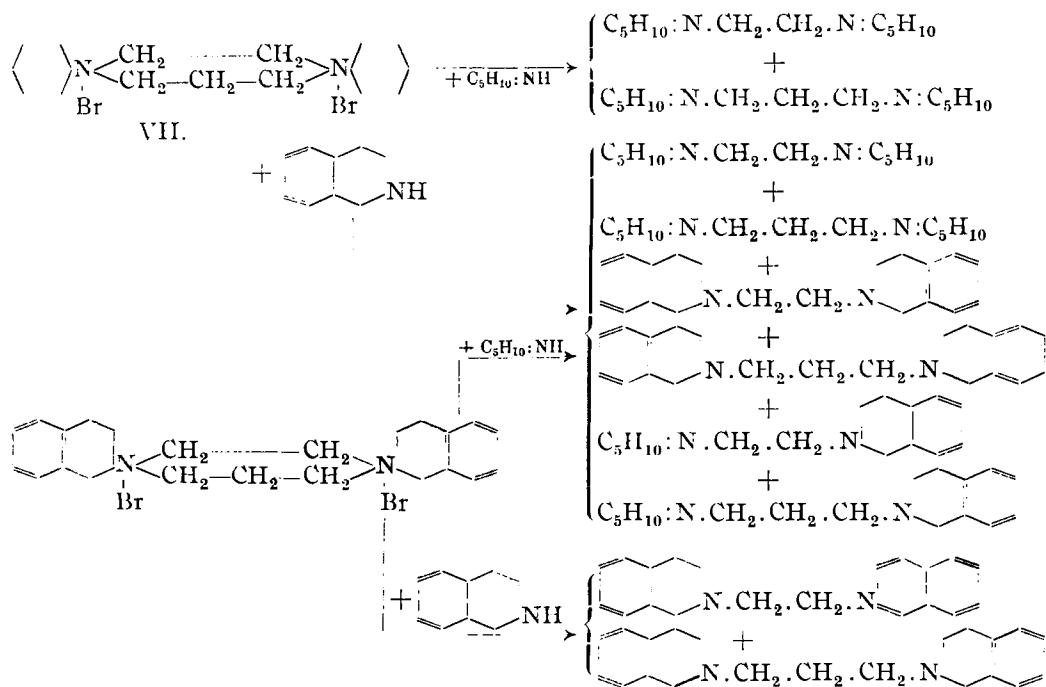


Daraus folgt, daß auch der sehr locker gebaute Tetrahydro-isochinolin-Ring immer noch fester als der Bis-trimethylen-diimin-Ring zusammengefügt ist, und weiter ergibt sich aus der Spaltung mit Piperidin, daß die Sprengung des Achtringes ebenso wie dies seinerzeit⁵⁾ beim Piperazin-Ring festgestellt worden ist, vorwiegend nach der Diagonale, also unter symmetrischem Angriff, erfolgt.

Ganz ähnliches ließ sich nun auch für den Siebenring II feststellen. Aus den Umsetzungen auf S. 341 kann man klar entnehmen, daß das Äthylen-trimethylen-bis-imin(II), das wir, um die Namen seiner di-quartären Derivate zu vereinfachen, als Homo-piperazin bezeichnen wollen, weniger fest als das Piperidin, ja auch weniger fest als das Tetrahydro-isochinolin zusammengefügt ist, und es zeigt sich ferner, daß auch bei ihm die Sprengung des Ringes vorwiegend in diagonaler Weise erfolgt. Beide Ring-Homologen des Piperazins bekommen demnach in der Ringfestigkeits-Reihe Plätze

zugewiesen, die benachbart mitsamt dem Piperazin zu den am lockersten gebauten Ringsystemen. Eine Feststellung, wie sich die drei Ringsysteme in Bezug auf ihre Festigkeit zu einander verhalten, ist mit Hilfe der bis heute ausgearbeiteten Methoden leider noch nicht möglich; zur Beantwortung dieser Frage wird man ganz neue Wege einschlagen müssen.

⁵⁾ B. 59, 2339 (1926).



Beschreibung der Versuche.

Bis-tetrahydro-isochinolinium-bis-trimethyleninimum-bromid (V)

kannt sehr bequem aus α, γ -Di-tetrahydro-isochinolino-*n*-propan und Trimethylenbromid gewonnen werden. Das genannte ditertiäre Propan-Derivat bildet sich in energischer Reaktion, wenn man ein Gemisch von Tetrahydro-isochinolin (4 Mol.) und Trimethylenbromid (1 Mol.) auf dem Wasserbade schwach anwärmst; nachdem die Hauptreaktion vorüber ist, lässt man noch 1 Stde. auf dem Wasserbade stehen, löst die zu einem Krystallbrei erstarrte Masse in verd. Säure, schüttelt Spuren von Trimethylenbromid mit Äther aus, macht alkalisch, äthert das abgeschiedene Öl aus und fraktioniert. Nachdem als Vorlauf das Tetrahydro-isochinolin übergegangen ist, destilliert in fast 90%, Ausbeute unter 1 mm bei 265–270° mit ganz geringfügigen Zersetzung-Erscheinungen, unter 1 mm bei ca. 230° ohne jede Zersetzung, das neue Diamin als ziemlich dickes Öl über, das nach mehrtagigem Stehen zu einer Krystallmasse vom Schmp. 55–56° erstarrt.

0.1377 g Sbst.: 0.4137 g CO_2 , 0.1030 g H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2$. Ber. C 82.35, H 8.19. Gef. C 81.93, H 8.31.

Das Chlorhydrat ist stark hygroskopisch und schmilzt unt. Zers. bei 230–232° (Ber. Cl 18.7; gef. Cl 19.0); das Pikrat fällt in Äther fest aus, lässt sich aus Alkohol gut umkristallisieren und zeigt dann den Schmp. 190°.

Beim Erwärmen mit der molekularen Menge Trimethylenbromid auf dem Wasserbade verdickt sich die Base allmählich und verwandelt sich nach mehreren Stunden in ein hartes Glas. Man pulvert es fein, zerreibt mit

Äther, kocht mit wenig Alkohol aus und krystallisiert das in heißem Wasser leicht, in kaltem weniger leicht, in Alkohol und Holzgeist nur ganz wenig lösliche, in fast quantitativer Ausbeute entstehende diquartäre Bromid aus wenig Wasser um. Es stellt eine weiße Krystallmasse vom Schmp. 225° dar.

0.1242 g Sbst.: 4.96 ccm $n/10$ -AgNO₃. — C₂₄H₃₂N₂Br₂. Ber. Br 32.5. Gef. Br 32.1.

Das mit Chlorsilber leicht zu fassende diquartäre Chlorid ist etwas hygrokopisch, in Alkohol viel leichter löslich und zeigt den Zers.-Pkt. 219—220°.

0.1077 g Sbst.: 5.25 ccm $n/10$ -AgNO₃. — C₂₄H₃₂N₂Cl₂. Ber. Cl 16.9. Gef. Cl 17.3.

Mit Goldchlorid liefert es ein in Wasser kaum lösliches Golddoppelsalz, das sich von 140° ab dunkel färbt und bei 150° versetzt, mit Platinchlorid ein ebenso unlösliches, hellgelbes Platindoppelsalz vom Zers.-Pkt. 220—222°.

Erhitzt man das diquartäre Bromid⁶⁾ mit der doppelten Gewichtsmenge (= 8 Mol.) Tetrahydro-isochinolin und ganz wenig Wasser 8 Stdn. auf 200°, versetzt den aus zwei öligen Schichten bestehenden Bomben-Inhalt mit konz. Natronlauge, schüttelt mit Äther aus und fraktioniert den Äther-Inhalt, so geht, nachdem sich das überschüssige Tetrahydro-isochinolin verflüchtigt hat, unter 14 mm bei 270° mit fast 80% Ausbeute das einheitliche Di-tetrahydro-isochinolino-propan über, ohne einen höher siedenden Rückstand zu hinterlassen, der seine Entstehung der Aufspaltung des einer oder der beiden Seitenringe im diquartären Ausgangsbromid verdankt hätte. Die Base konnte scharf durch Schmelzpunkt und Salze identifiziert werden.

Mannigfaltiger sind die Spaltprodukte, wenn man mit Piperidin als spaltendem Agens arbeitet, weil dann die nebeneinander her laufenden zwei Spaltrichtungen, die symmetrische und die unsymmetrische, die wir auch als diagonale und laterale bezeichnen wollen, und die bei Anwendung von Tetrahydro-isochinolin dasselbe Spaltstück ergeben, zu verschiedenen Produkten führen.

Wir wandten für die Spaltung die 2 $\frac{1}{2}$ -fache Gewichtsmenge (etwa 12 Mol.) Piperidin und eine kleine Menge (0.25—0.3 Gew.-Tl.) Wasser an und erhitzten die durch dieses Mengenverhältnis homogenisierte Masse gleichfalls 8 Stdn. auf 200°. Der aus zwei öligen Schichten bestehende Rohrinhalt lieferte ein basisches Produkt, das nach dem Absaugen des überschüssigen Piperidins im Vakuum (14 mm) in weiten Grenzen (von 135° bis gegen 280°) siedete und durch sorgfältiges Fraktionieren die Herausarbeitung von drei Fraktionen gestattete: 138—145° (A), 230—240° (B) und 265—275° (C).

C, das langsam krystallisierte, konnte leicht als α, γ -Di-tetrahydro-isochinolino-*n*-propan identifiziert werden; A — ein farbloses, dünnflüssiges Öl — stellte im wesentlichen das dazu komplementäre α, γ -Di-piperidino-*n*-propan, C₅H₁₀·N.[CH₂]₃·N:C₅H₁₀, dar:

0.1543 g Sbst.: 18.05 ccm N (20°, 760 mm). — C₁₃H₂₆N₂. Ber. N 13.32. Gef. N 13.62, und ließ sich mit diesem lange schon bekannten Diamin durch das gut aus Wasser krystallisierende Pikrat vom Schmp. 220° (Mischprobe) identifizieren.

Was endlich B betrifft, so ergab seine Analyse, wie zu erwarten war, Werte, die auf das unsymmetrische, noch unbekannte α -Tetrahydro-isochinolino- γ -piperidino-*n*-propan hinweisen:

⁶⁾ dessen Eigenschaften, ebenso wie die des Chlorids und der Doppelsalze sehr deutlich für eine achtgliedrige Struktur des Mittelringes und nicht für das Vorliegen eines mehreren Male größeren Ringbildes sprechen.

0.1467 g Sbst.: 0.4276 g CO₂, 0.1289 g H₂O.
 $C_{17}H_{26}N_2$. Ber. C 79.07, H 10.06. Gef. C 79.47, H 9.83.

Die Base stellt ein hellgelbes, ziemlich schwer bewegliches Öl dar, liefert ein äußerst hygroskopisches Chlorhydrat und ein gut aus Alkohol krystallisierendes Pikrat vom Schmp. 190°.

Der Menge nach entsprechen sowohl A als auch C nicht ganz 40% des angewandten diquartären Bromids, während B in größerer Menge (nicht ganz 60% des Bromids) gefaßt werden kann.

Bis-piperidinium-homopiperazinium-bromid (VI),

das vor längerer Zeit von Scholtz⁷⁾ aus α, β -Di-piperidino-äthan, $C_5H_{10}:N.[CH_2]_2.N:C_5H_{10}$, und Trimethylenbromid, Br.[CH₂]₃.Br, dargestellt worden ist, kann ebensogut aus α, γ -Dipiperidino-*n*-propan, $C_5H_{10}:N.[CH_2]_3.N:C_5H_{10}$, und Äthylenbromid, Br.[CH₂]₂.Br, erhalten werden. Beide Präparate zeigen dieselbe Leichtlöslichkeit in Wasser und Schwerlöslichkeit in Alkohol, beide schmelzen bis 300° nicht und können durch Überführung in die zugehörigen Chloride und Gold- bzw. Platindoppelsalze miteinander identifiziert werden.

Das diquartäre Bis-piperidinium-homopiperazinium-chlorid ist in Alkohol leichter löslich als das Bromid, färbt sich bei 280° dunkel und schmilzt, je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens, zwischen 290° und 300°.

0.1910 g Sbst.: 12.15 ccm $n/10$ -AgNO₃. — $C_{15}H_{30}N_2Cl_2$. Ber. Cl 22.9. Gef. Cl 22.6.

Das Goldsalz ist in heißem Wasser so weit löslich, daß es sich daraus umkrystallisieren läßt; es ist feinkristallinisch und schmilzt bei 212°; das weniger charakteristische Platinsalz stellt einen gelben, flockigen Niederschlag dar, färbt sich von 250° ab dunkel und ist bis 285° zersetzt.

Die Eigenschaften und die Identität der beiden Salzreihen stützen in sehr erwünschter Weise die von vornherein sehr wahrscheinliche Tatsache, daß sowohl mit Br.[CH₂]₂.Br als auch mit Br.[CH₂]₃.Br der Ringschluß zum siebengliedrigen Homo-piperazin-Gebilde und nicht zu einem zwei-, drei- oder x-mal größeren Ring-Komplex führt, bei dessen Derivaten ganz andere Krystallisations- und Löslichkeits-Eigenschaften erwartet werden müßten.

Erhitzt man das Dibromid mit der doppelten Gewichtsmenge (= 10 Mol.) Piperidin auf 200°, so ist es nach 15 Stdn. verschwunden. Der ölige Bomben-Inhalt liefert nach Zusatz von konz. Alkali ein restlos in Äther gehendes Öl, das nach dem Absaugen des überschüssigen Piperidins unter 12 mm, ohne einen nennenswerten Rückstand zu hinterlassen, bei 130—150°, unter gewöhnlichem Druck bei 260—276°, destilliert und durch sorgfältige Destillation in einen etwas oberhalb 260° und einen oberhalb 270° siedenden Teil zerlegt werden kann. Der erstere erweist sich als α, β -Dipiperidino-äthan, $C_5H_{10}:N.[CH_2]_2.N:C_5H_{10}$:

0.1013 g Sbst.: 12.2 ccm N (17°, 758 mm). — $C_{12}H_{24}N_2$. Ber. N 14.15, und wurde damit durch das gut aus Wasser krystallisierende Pikrat vom Schmp. 225° identifiziert. Der höher siedende Teil entpuppte sich als das erwartete α, γ -Dipiperidino-*n*-propan, $C_5H_{10}:N.[CH_2]_3.N:C_5H_{10}$:

0.1543 g Sbst.: 18.05 ccm N (20°, 760 mm). — $C_{15}H_{26}N_2$. Ber. N 13.32. Gef. N 13.62.

⁷⁾ B. 85, 3047 [1902].

und konnte damit wiederum durch das gut krystallisierende Pikrat (Schmp. 226°, Mischprobe) identifiziert werden. Die Menge der beiden Diamine entspricht etwa 80 % des angewandten Dibromids.

Viel mannigfaltiger sind die Produkte, die man erhält, wenn man statt Piperidin Tetrahydro-isochinolin zur Spaltung verwendet. Der nach 8-stdg. Erhitzen dickölige Rohrinhalt liefert ein Basengemenge, das nach vorsichtigem Abdestillieren des Tetrahydro-isochinolins unter 15 mm bei 130° bis über 240° siedet und in einen geringen, bis 160° siedenden Teil (A), eine Hauptfraktion bei 190—220° (B) und einen geringen Rückstand (C) zerlegt werden kann.

Um das in C von uns von vornherein vermutete Gemenge von α, β -Di-tetrahydro-isochinolino-äthan und α, γ -Di-tetrahydro-isochinolino-n-propan von einander zu trennen, kann man entweder mit wenig eiskaltem Äther zerreiben — dabei bleibt der größte Teil der festen, bei 96° schmelzenden Äthan-Base⁸⁾ ungelöst — oder besser die verschiedene Löslichkeit der Chlorhydrate in Wasser benutzen, die eine fast verlustlose Trennung ermöglicht: das Chlorhydrat der Äthan-Base scheidet sich bei mäßiger Konzentration fast restlos ab ($C_{20}H_{26}N_2Cl_2$, Ber. Cl 19.53, gef. Cl 19.42), das Filtrat liefert mit Alkali die fast reine, langsam krystallisierende Propan-Base.

0.1295 g Sbst.: 0.3892 g CO_2 , 0.1024 g H_2O .

$C_{21}H_{26}N_2$. Ber. C 82.35, H 8.49. Gef. C 81.97, H 8.86.

A ist zu C komplementär und besteht, wie der Siedepunkt und die Analyse zeigten, aus einem Gemisch von Di-piperidino-äthan und -propan, die wir nicht von einander trennen konnten, und ebenso erweist sich B als ein Gemenge des γ -Piperidino-propyl-tetrahydro-isochinolins und β -Piperidino-äthyl-tetrahydro-isochinolins:

0.1638 g Sbst.: 0.4714 g CO_2 , 0.1459 g H_2O . — 0.1788 g Sbst.: 17.25 ccm N (21°, 755 mm).

$C_{19}H_{24}N_2$. Ber. C 78.69, H 9.83, N 11.38. Gef. C 78.50, H 9.97, N 11.13.

$C_{17}H_{26}N_2$. „ „ 79.07, „ 10.06, „ 10.87. Gef. C 78.50, H 9.97, N 11.13.

Bis-tetrahydro-isochinolinium-homo-piperazinium-bromid (VII) kann wie das im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Bis-piperidinium-bromid auf zwei Wegen: aus α, β -Di-tetrahydro-isochinolino-äthan und Trimethylenbromid und α, γ -Di-tetrahydro-isochinolino-propan und Äthylenbromid gewonnen werden. In beiden Fällen findet die Umsetzung auf dem Wasserbade recht schnell und quantitativ statt. Das mit Äther zerriebene, feste Reaktionsprodukt löst sich leicht in Wasser, weniger leicht in Alkohol, woraus es gut umkrystallisiert werden kann. Es schmilzt unter Zersetzung bei 279—280°.

0.1008 g Sbst.: 4.05 ccm $n/10$ -AgNO₃. — $C_{23}H_{30}N_2Br_2$. Ber. Br 32.3. Gef. Br 32.1.

Das zugehörige diquartäre Chlorid schmilzt etwas tiefer (272°) und zeigt ganz ähnliche Löslichkeiten.

0.1381 g Sbst.: 6.90 ccm $n/10$ -AgNO₃. — $C_{23}H_{30}N_2Cl_2$. Ber. Cl 17.50. Gef. Cl 17.67.

Erhitzt man das Bromid 8 Stdn. im Rohr mit 8 Mol. Tetrahydro-isochinolin und einer kleinen Menge Wasser auf 200° und verarbeitet den aus zwei ölichen Schichten bestehenden Rohrinhalt genau so wie in den anderen Fällen, so erhält man mit über 80 % Ausbeute ein unter 14 mm bei 260—280°

⁸⁾ vergl. B. 59, 943 [1926].

siedendes dickes Öl, das mit wässriger Salzsäure sich glatt zerlegen läßt: 1. in das leicht und schnell krystallisierende, bei 96^0 schmelzende α, β -Di-tetrahydro-isochinolino-äthan und 2. in das viel langsamer krystallisierende α, γ -Di-tetrahydro-isochinolino-n-propan vom Schmp. 55^0 (ber. C 82.35, H 8.49, gef. C 81.99, H 8.62); beide, in äquinolekularer Menge entstandene Basen konnten scharf durch ihre Salze charakterisiert werden.

Der zum Schluß noch mit Piperidin als spaltendem Mittel ausgeführte Versuch hatte zum Zweck, festzustellen, ob auch der mit zwei Tetrahydro-isochinolin-Resten verschmolzene Homo-piperazin-Ring vorwiegend diagonal oder lateral aufgerissen wird. Das erstere ist zweifellos der Fall, wenn auch die genaue Festlegung der Mengenverhältnisse durch eine kleine Nebenreaktion, die sich im Auftreten geringer Mengen Tetrahydro-isochinolin kundgab, erschwert worden ist. Das nach 7-stdg. Erwärmen auf 200^0 mit etwa 12 Mol. Piperidin und wenig Wasser erhaltenen und in der alten Weise isolierte Reaktionsprodukt lieferte beim Fraktionieren unter 14 mm zunächst eine kleine Fraktion $120-150^0$, die vorwiegend aus Di-piperidino-äthan und -propan bestand, aber auch sekundäres Tetrahydro-isochinolin enthielt, dann in größerer Menge eine aus β -Piperidino-äthyl- und γ -Piperidino-propyl-tetrahydro-isochinolin bestehende Fraktion von ca. 200^0 bis 230^0 (gef. C 79.03, H 9.92) und endlich einen kleinen, über 260^0 siedenden Teil, der der niederen Fraktion entsprach und sich als Gemisch von Di-tetrahydro-isochinolino-äthan und -propan entpuppte.

63. Julius v. Braun und Wilhelm Münch: Decarboxy-peptide und ihre Derivate (I).

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

(Eingegangen am 22. Dezember 1926.)

Amine, die man im Reagensglas aus α -Amino-säuren darstellen kann, werden bekanntlich auch in der lebenden Materie aus einer Reihe von Eiweiß-Bausteinen durch Decarboxylierung gebildet und gehören zum Teil, wie z. B. das Histamin aus Histidin, das p -Oxyphenyl-äthylamin aus Tyrosin, das Amylamin aus Leucin, zu recht energisch, ja manchmal sogar ungemein kräftig sich in physiologischer und pharmakologischer Beziehung äußernden Stoffen. Ob dieser sich in der lebenden Materie bei den letzten Bausteinen des Eiweißes abspielende Decarboxylierungs-Prozeß nicht auch gelegentlich bei der großen Schar von Zwischengliedern zwischen den Amino-säuren und Eiweißarten, den Peptiden (Di-, Tri-, Tetra- usw. Peptiden) stattfinden kann, ist eine offene und, wie es uns bis vor kurzem schien¹⁾, noch von keiner Seite diskutierte Frage. Wir glauben aber, daß man mit dieser Möglichkeit durchaus rechnen sollte, und wir halten es für nicht ausgeschlossen, daß manche, noch rätselhafte Wirkungen von Organ-Extrakten und Sekreten durch die Gegenwart solcher Verbindungen, die man generell als Decarboxy-peptide bezeichnen kann, mit bedingt sein können.

¹⁾ vergl. weiter unten.