

1537. Hans Werner Bersch und Günther Hübner

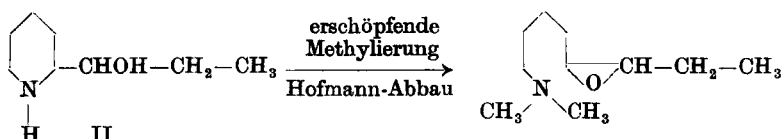
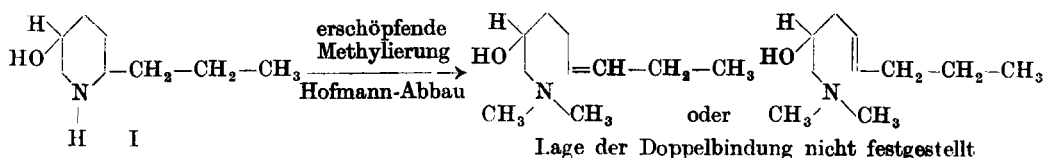
Bildungstendenz sauerstoffhaltiger Heterocyclen beim Hofmann-Abbau*)

1. Mitteilung

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 16. Oktober 1956)

Die Zersetzung quartärer Ammoniumbasen, deren Molekül eine alkoholische oder phenolische Gruppe aufweist, führt bekanntlich oft zu sauerstoffhaltigen Heterocyclen. Besonders häufig konnte die Entstehung von Epoxyden aus quartären β -Oxy-ammoniumhydroxyden beobachtet werden, doch gibt es auch Ausnahmen. So konnte *Späth*¹⁾ beim Pseudoconhydrin (I) den normalen Hofmann-Abbau zu einem Olefin, beim Conhydrin (II) dahingegen die Entstehung des Epoxydes nachweisen, obwohl beide Verbindungen in β -Stellung zum quartären Stickstoff eine sekundäre alkoholische Hydroxylgruppe besitzen. Es war mit der allerdings nicht sehr wahrscheinlichen Möglichkeit zu rechnen, daß das unterschiedliche Verhalten von Pseudoconhydrin und Conhydrin beim Hofmann-Abbau durch sterische



Momente bedingt ist, da beim Pseudoconhydrin die am Piperidinring befindliche Hydroxylgruppe zum Stickstoff *trans*-ständig sein muß, während beim Conhydrin

*) Herrn Professor Dr. Karl Winterfeld zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ *E. Späth* und Mitarbeiter, Mh. Chem. 63, 127 (1933); Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 591 (1933); Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 599 (1941).

die Hydroxylgruppe, die in der Seitenkette freie Beweglichkeit besitzt, *cis*-ständig zum Stickstoff auftreten kann. Es wurden daher Versuche*) unternommen, ob bei *trans*-Stellung der Hydroxylgruppe zum Stickstoff die Epoxydbildung erschwert ist oder ausbleibt.

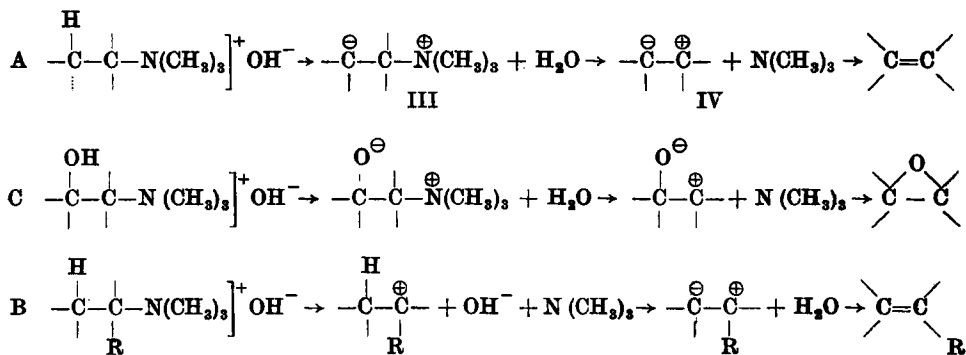
Trans-o-Oxy-cyclohexyl-dimethylamin, das leicht aus Cyclohexenoxyd und Dimethylamin²⁾, erhältlich ist liefert ein Jodmethylat vom $F = 213^\circ$. Die aus dem Jodmethylat mit Silberoxyd erhaltene wäßrige quartäre Basenlösung ließ beim Einengen noch keinen Abbau erkennen. Erst nach Zugabe von Kalilauge erfolgte die Spaltung, wobei anfangs der minzartige Geruch von Cyclohexenoxyd wahrnehmbar war, der aber schnell durch den Trimethylamingeruch überdeckt wurde. Als Abbauprodukt konnte jedoch kein Cyclohexenoxyd, sondern in einer Ausbeute von etwa 50% *trans*-Cyclohexandiol-1,2 isoliert werden, das offenbar aus zunächst gebildetem Cyclohexenoxyd durch das mehrstündige Erhitzen mit 40%iger Kalilauge entstanden war, da Cyclohexenoxyd bei gleicher Behandlung das Diol bildet. Wird das Jodmethylat in Methanol mit Silberoxyd zur quartären Base umgesetzt und nach Verdampfen des Methanols die quartäre Base thermisch zersetzt, so konnte Cyclohexenoxyd, *trans*-Cyclohexandiol-1,2 und *trans*-o-Methoxy-cyclohexanol in etwa gleichen Anteilen gefaßt werden. Die Bildung des *trans*-o-Methoxy-cyclohexanols kann entweder infolge einer Alkylierung des Methanols durch die quartäre Base oder infolge Aufspaltung von zunächst gebildetem Cyclohexenoxyd durch Methanol erfolgen. Die gefundenen Ergebnisse lassen erkennen, daß die Epoxydbildung beim *trans*-o-Oxy-cyclohexyl-trimethylammoniumhydroxyd möglich ist. Auch die gefundenen Mengen an Epoxyd, sofern die durch Folgereaktionen aus dem Epoxyd entstandenen Verbindungen auf die Epoxydbildung in Rechnung gebracht werden, entsprechen etwa den üblichen Ausbeuten an Epoxyd, die durch Hofmann-Abbau anderer β -Oxy-ammoniumbasen gefaßt wurden.

Da im Cyclohexan die unterschiedliche räumliche Entfernung von *cis*-ständigen und *trans*-ständigen o-Substituenten nicht so ausgeprägt ist, wie im Cyclopentan, wurde auch *trans*-o-Oxy-cyclopentyl-trimethylammoniumhydroxyd dem Hofmann-Abbau unterworfen. Die wäßrige quartäre Basenlösung ergab nach Einengen und thermischer Spaltung etwa 50% Cyclopentenoxyd, während beim Arbeiten in Methanol die thermische Spaltung analog den Ergebnissen beim *trans*-o-Oxy-cyclohexyl-trimethylammoniumhydroxyd zu etwa gleichen Teilen Cyclopentenoxyd, *trans*-Cyclopentandiol-1,2 und *trans*-o-Methoxy-cyclopentanol in einer Gesamtausbeute von 60% führte.

Somit hindert die *trans*-Stellung von Hydroxyl- und quartärer Ammoniumgruppe nicht die Epoxydbildung, und die Befunde *Späth's* müssen anders gedeutet werden.

*) Die Versuchsergebnisse dieser Mitteilung sind einer noch nicht abgeschlossenen Doktorarbeit von *Günther Hübner* entnommen.

²⁾ *Kötz, Merkel, J. prakt. Chem. (2) 113, 63 (1926).*



Nach den Vorstellungen, die über den Mechanismus des Hofmann-Abbaues entwickelt wurden, wird nach Schema A durch die polarisierende Wirkung des quartären Stickstoffes ein am β -Kohlenstoff befindliches H-Atom soweit aktiviert, daß es durch das Hydroxylion als Proton abgespalten werden kann, worauf das Betain III unter Lösung der C—N-Bindung über die polare Form IV in das Olefin übergeht. Danach wäre der einleitende Schritt des Hofmann-Abbaues die Ablösung eines aktivierten H-Atoms, obwohl die Lösung der C—N-Bindung praktisch gleichzeitig erfolgt³⁾ und somit die intermediär aufgeführten Zwitterionen III und IV hypothetischer Natur sind. Enthält das Molekül eine Hydroxylgruppe, so bietet sich dem Hydroxylion das stärker aktivierte Hydroxylwasserstoffatom als Proton an und es entstehen nach Lösung der C—N-Bindung sauerstoffhaltige Heterocyclen und demnach bei β -Ständigkeit der Hydroxylgruppe Epoxyde (Schema C). Wenn beim Pseudoconhydrin kein Epoxyd entsteht, so sollte ein β -H-Atom der rechten Molekülhälfte der quarternisierten Verbindung von I aufgelockert sein, als das H-Atom der Hydroxylgruppe, wofür keine befriedigende Erklärung gegeben werden kann, da die Aktivierung durch die quartäre Ammoniumgruppe sich auf beide Molekülhälften erstrecken sollte, und somit auch unter Weiterleitung des Aktivierungseffektes das H-Atom der Hydroxylgruppe eine zusätzliche Auflockerung erfahren müßte. Es ist daher zu erwägen, ob nicht beim Pseudoconhydrin der erste Schritt des Hofmann-Abbaues in der Sprengung der C—N-Bindung unter Übergang der positiven Ladung vom Stickstoff an das sekundäre C-Atom, das verhältnismäßig leicht ein Carbeniumion ausbilden dürfte, besteht, und die Protoneliminierung unter Wasserbildung erst nachfolgt (Schema B). Nach letzter Vorstellung dürfte für den Verlauf des Hofmann-Abbaues nicht nur die Aktivität bzw. die Aktivierbarkeit eines H-Atoms, sondern auch die Tendenz zur Ausbildung eines Carbeniumions mitentscheidend sein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fond der Chemie möchten wir für Sachbeihilfen bestens danken.

³⁾ E. Doering und H. Weislich, J. Amer. Chem. Soc. 74, 2099 (1952).

Versuchsteil

Hofmann-Abbau des *trans*-o-Oxy-cyclohexyl-trimethylammonium-hydroxydes

19,5 g des nach Kötz und Merkel²⁾ aus Cyclohexenoxyd und alkohol. Dimethylaminlösung hergestellten *trans*-o-Oxy-cyclohexyl-dimethylamins wurden in 200 ccm Aceton mit 24,0 g Methyljodid versetzt. Schon nach wenigen Minuten fiel unter Selbsterwärmung das Jodmethylat aus. Nach dreistündigem Stehen im Eisschrank war die Fällung praktisch quantitativ. $F = 213^\circ$.

36,0 g Jodmethylat wurden in 70 ccm Wasser gelöst, mit frisch gefälltem Silberoxyd (100% Überschuß) 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, vom Silberjodid-oxydschlamm, der mehrmals mit heißem Wasser nachgewaschen wurde, abfiltriert und das etwa 250 ccm betragende Filtrat auf 50 ccm eingengt. Nach Zusatz von Kaliumhydroxyd bis zu einer Laugenkonzentration von 40%, wobei vorübergehend der minzartige Geruch nach Cyclohexenoxyd auftrat, wurde 3 Stunden bis zur Beendigung der Trimethylaminentwicklung am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt.

Nach Abkühlen wurde die auf der Kalilauge schwimmende braune, ölige Phase abgetrennt und viermal mit je 100 ccm Äther ausgekocht. Die vereinigten Ätherauszüge lieferten nach Trocknung mit Natriumsulfat und Abdestillieren einen kristallinen Rückstand, der mit wenig Äther ausgewaschen den für *trans*-o-Cyclohexandiol¹⁾ charakteristischen $F = 103-104^\circ$ zeigte. Ausbeute 50%.

Da Cyclohexenoxyd bei gleicher Behandlung (mehrstündiges Kochen mit 40- bis 50%iger Kalilauge) in *trans*-o-Cyclohexandiol vom $F = 103-104^\circ$ überging, ist die Entstehung dieses Produktes beim Hofmann-Abbau aus zunächst gebildetem Cyclohexenoxyd äußerst wahrscheinlich.

Bei Verwendung einer Methode, die eine nachträgliche Umwandlung des Cyclohexenoxyds in Cyclohexandiol weniger begünstigt, wie es bei dem mehrstündigen Kochen mit Kalilauge der Fall ist, konnte das Cyclohexenoxyd gefaßt werden.

14,0 g Jodmethylat wurden in 60 ccm Methanol gelöst und mit der doppelten äquivalenten Menge frisch gefälltem Silberoxyd, das durch Waschen mit Methanol weitgehend vom anhaftenden Wasser befreit war, erwärmt.

Nach Absaugen des Silberoxyd-jodidgemisches wurde das Methanol im Vakuum abgezogen und die zurückbleibende quartäre Base bei 130° zersetzt. Bei anschließender Destillation ging zwischen $120-186^\circ$ ein Destillat über, das beim Rektifizieren in Cyclohexenoxyd vom Kp. 131° und den Monomethyläther des *trans*-o-Cyclohexandiols⁵⁾ vom Kp. $184-186^\circ$ getrennt werden konnte.

trans-o-Methoxy-cyclohexanol $C_7H_{14}O_2$ (130,18)

Ber.: C 64,58% H 10,84%; Gef.: C 64,45% H 10,9%;

akt. Wasserstoff: Ber.: (1 OH) 13,06% Gef.: 12,86%

Der bei der Destillation nicht übergegangene Rückstand wurde mehrmals mit Äther ausgekocht. Nach Verdampfen des mit Natriumsulfat getrockneten Äthers kristallisierte das *trans*-o-Cyclohexandiol vom $F = 103-104^\circ$.

Cyclohexenoxyd, *trans*-o-Methoxy-cyclohexanol und *trans*-o-Cyclohexandiol entstanden zu etwa gleichen Teilen mit einer Gesamtausbeute von 60%.

Hofmann-Abbau von *trans*-o-Oxy-cyclopentyl-trimethylammonium-hydroxyd

Das aus Cyclopentenoxyd durch Umsatz mit alkohol. Dimethylaminlösung erhaltliche *trans*-o-Oxy-cyclopentyl-dimethylamin⁶⁾ wurde in fünffacher Menge Aceton gelöst und

¹⁾ P. E. Verkade und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 467, 231 (1928).

⁵⁾ M. Mousseron und Mitarbeiter, Bull. Soc. chim. France 1947, 459.

⁶⁾ M. Mousseron und Mitarbeiter, Bull. Soc. chim. France 1947, 850.

mit geringem Überschuß Methyljodid versetzt. Schon nach kurzer Zeit begann die Abscheidung des Jodmethylates und war nach mehrstündigem Stehen praktisch quantitativ. Die blättchenförmigen Kristalle schmolzen bei 210° .

$C_8H_{18}ONJ$ (271,15) Ber.: C 35,52%, H 6,71%
Gef.: » 35,63%, » 6,84%

13,0 g Jodmethylat wurden in 25 ccm Wasser gelöst, mit Überschuß Silberoxyd (aus 20 g Silbernitrat) versetzt und 15 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abnutschen des Silberoxyd-jodidschlammes wurde das Filtrat im Vakuum von 20 mm eingeeengt und die zurückbleibende quartäre Base nach Überführen in einen kleinen Destillationskolben zwischen 140 — 190° zersetzt. Das farblose Destillat, das langsam Wassertropfen ausschied, wurde mit Äther ausgeschüttelt. Der hierbei restierenden geringfügigen wäßrigen Schicht konnte durch Äther im Extraktionsapparat (24 Std.) noch eine sehr kleine Menge Substanz entzogen werden, die nach Trocknen des Extraktionsäthers mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Eisschrank auskristallisierte und nach dem Schmelzpunkt von 49 — 51° aus *trans*-o-Cyclopentandiol⁷⁾ bestand. Nach Abdestillieren des mit Natriumsulfat getrockneten Äthers der Ausschüttelung wurden 2,3 g einer nach Minzen riechenden Flüssigkeit erhalten, die konstant bei 102° siedete. Zur weiteren Identifizierung wurde das Destillat (2 g) mit alkohol. Dimethylaminlösung im Bombenrohr erhitzt und das gebildete *trans*-o-Cyclopentyl-dimethylamin in sein Jodmethylat vom $F = 210^{\circ}$ umgesetzt. Demnach war beim Hofmann-Abbau 50% Cyclopentenoxyd gebildet worden.

In analoger Weise wie beim *trans*-o-Oxy-cyclohexyl-trimethylammoniumhydroxyd wurde auch hier ein weiterer variierter Hofmann-Abbau vorgenommen.

16,0 g Jodmethylat wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mit frisch gefälltem übersättigtem Silberoxyd 10 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Filtration wurde das Methanol im schwachen Vakuum abdestilliert und die quartäre Base im Metallbad bei 120 — 130° unter Rückflußkühlung zersetzt. Bei anschließender Destillation wurde zunächst eine Fraktion zwischen 100 — 175° aufgefangen, die bei nochmaliger Destillation Cyclopentenoxyd vom Kp. 102° und den Monomethyläther des Cyclopentanol vom Kp. 175° lieferte.

trans-o-Methoxy-cyclopentanol $C_6H_{12}O_2$ (128,17)

Ber.: C 62,03%, H 10,41%; Gef.: C 61,92%, H 10,13%

Der bei der ersten Destillation nicht übergegangene Rückstand konnte im Vakuum bei Kp. 126° gereinigt werden. Das zunächst ölige Produkt erstarrte im Eisschrank zu einer kristallinen Masse und konnte als *trans*-o-Cyclopentandiol mit $F = 50$ — 51° identifiziert werden.

⁷⁾ W. Meiser, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 2049 (1899).

Anschrift: Dr. H. W. Bersch, Institut für Chemie und Lebensmittelchemie der TH., Braunschweig.

1538. Horst Böhme und Fritz Eiden

Über Trichloracetamido-methylen-amine und ihre Salze*)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 23. Oktober 1956)

Carbonsäureamide reagieren mit Formaldehyd und sekundären Aminen unter Bildung von N-Dialkylamino-methyl-derivaten, wie erstmals F. Sachs¹⁾ am Beispiel des Phthalimids gezeigt hat und später an einer Reihe von Monocarbonsäureamiden A. Einhorn²⁾. Wir hatten im Zusammenhang mit einer anderen Frage-

*) Herrn Professor Dr. Karl Winterfeld zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 3230 (1898).

²⁾ Liebigs Ann. chem. 343, 207 (1905).