

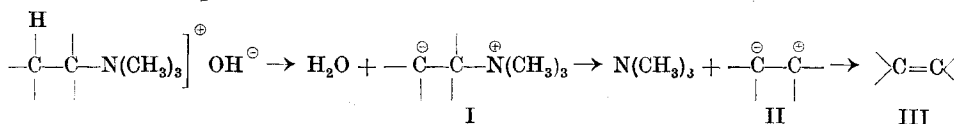
1357. H.-W. Bersch und R. Meyer

Zur Bildung von Carbocyclen durch Hofmann-Abbau*)

Aus dem Pharm.-chem. Institut der Technischen Hochschule Braunschweig

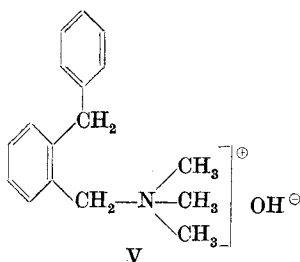
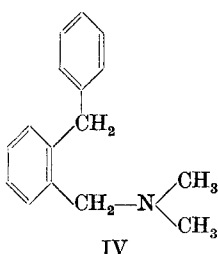
(Eingegangen am 5. November 1954)

Über den Mechanismus des Hofmann-Abbaues, der normalerweise unter Sprengung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung zu einem Olefin führt, sind recht befriedigende Vorstellungen entwickelt worden. Durch die polarisierende Wirkung des quartären Stickstoffatoms wird ein zum Stickstoff am β -C-Atom befindliches Wasserstoffatom aktiviert und kann durch das Hydroxylion als Proton abgespalten werden. Das zu erwartende Zwitterion I geht unter Auflösung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung gegebenenfalls durch Abspaltung von Trimethylamin über die polare Form des Olefins II in letzteres III über.



Es interessierte, ob bei Fehlen eines Wasserstoffatoms am β -C-Atom auch ein an entfernteren C-Atomen befindlicher Wasserstoff, der genügend aktiviert ist, beim Hofmann-Abbau reagieren kann. Für diese Prüfung schien das o-Benzylbenzyltrimethylammoniumhydroxyd V geeignet. In dieser Verbindung kann sich vermutlich der polarisierende Effekt des quartären Stickstoffes über die Doppelbindung des Benzolringes auf die Methylenwasserstoffatome, die schon durch die Nachbarschaft zweier Phenylreste aufgelockert sind, erstrecken.

Das Jodid dieser quartären Base ist schon lange bekannt und wurde von Sommelet¹⁾ durch Anlagerung von Methyljodid an die tertiäre Base IV erhalten, die er in einer interessanten nach ihm benannten Umlagerung aus Benzhydryltrimethylammoniumhydroxyd erhalten hatte. Die nach diesem Verfahren hergestellte tertiäre Base lieferte ein Jodmethylat vom Schmelzpunkt 204°, während in der Sommeletschen Arbeit 224° angegeben ist. Deshalb wurde die tertiäre Base und deren Jodmethylat noch auf einem anderen Wege aufgebaut.

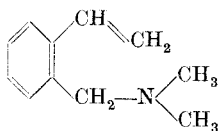


Ausgehend vom o-Dimethylaminomethylstyrol VI wurde durch Ozon in wäßriger saurer Lösung der Aldehyd VII in fast 90%iger Ausbeute erhalten. Der

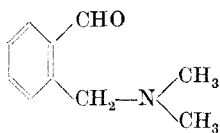
*) Herrn Professor Dr. K. W. Rosenmund zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ M. Sommelet, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 205, 56 (1937).

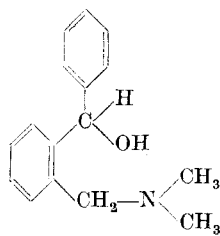
flüssige Aldehyd lieferte ein Jodmethylat F 160—62° und ein Semicarbazon F 178°. Bei Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid ging der Aldehyd in den bei 71° schmelzenden Alkohol VIII über, der sich zwar nicht katalytisch, wohl aber entsprechend der leichten Reduzierbarkeit von Benzhydrol zu Diphenylmethan mit Natrium und Alkohol in die *Sommelet*-Base IV überführen ließ. Das Jodmethylat schmolz wiederum bei 204°.



VI



VII



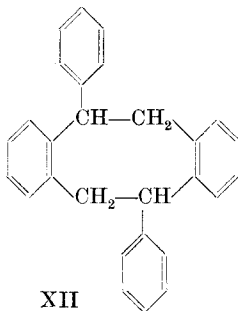
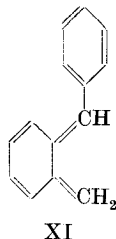
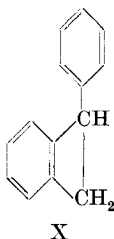
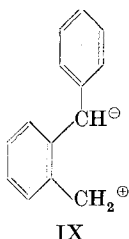
VIII

Beim Umsatz des Jodmethylates in Wasser mit Silberoxyd entsteht die quartäre Basenlösung V, die sich unzersetzt einengen läßt, bei Zugabe von Natronlauge jedoch schon bei Wasserbadtemperatur Trimethylamin abspaltet. Dieser leichte *Hofmann*-Abbau ist bemerkenswert, weil in anderen Fällen Benzyltrimethylammoniumverbindungen bei gleichen Bedingungen quartär bleiben und erst bei Anwendung drastischerer Methoden z. B. thermischer Zersetzung in Trimethylamin und Benzylalkohol oder in tertiäres Amin und Methylalkohol zerfallen.

Das in der heißen Natronlauge zäh ölige, in der Kälte erstarrende Abbauprodukt wird beim Extrahieren aus Äther kristallin erhalten. Es ist ein Kohlenwasserstoffgemisch, das sich in zwei Kohlenwasserstoffe gleicher Zusammensetzung mit den Schmelzpunkten 206—207° und 174—176° auftrennen läßt.

Nach dem eingangs erörterten Reaktionsmechanismus des *Hofmann*-Abbaues darf bei der Zersetzung der quartären Base V intermediär ein Zwitterion der Formel IX angenommen werden. Die zunächst erwartete Umwandlung des Zwitterions in Verbindung X läßt nicht die Entstehung zweier Kohlenwasserstoffe deuten. Eine gleichzeitige denkbare Bildung von Dihydroanthracen, die vor der Reingewinnung des niedrig schmelzenden Kohlenwasserstoffes in Erwägung gezogen wurde, war nach den gefundenen Schmelzpunkten nicht möglich. Gänzlich undiskutabel wurden diese Vermutungen durch die Feststellung eines doppelten Molekulargewichtes beider Abbaukohlenwasserstoffe.

Auch die Annahme, daß nach Umwandlung des Zwitterions in Substanz XI mit zwei semicyclischen Doppelbindungen eine Diensynthese erfolgen kann, indem XI einmal als philodienier Partner zum anderen als Dien fungiert, kann nicht zutreffend sein, da die vielen möglichen Diensynthesen stets zu noch stark ungesättigten Verbindungen führen müßten, die zu weiteren Diensynthesen Veranlassung geben und daher uneinheitliche Molekülgrößen ergeben sollten. Zudem sind die beiden Abbaukohlenwasserstoffe gesättigter Natur, da sie gegenüber alkalischer Permanganatlösung äußerst beständig und auch nicht katalytisch hydrierbar sind.

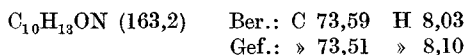


Es verbleibt als letzte sinnvolle Reaktionsmöglichkeit des Zwitterions seine Dimerisierung zu XII. Diese Formel verlangt bei zwei Asymmetriezentren zwei inaktive Isomere und wird auch sonst den Eigenschaften der beiden Abbaukohlenwasserstoffe gerecht. Die beiden Abbaukohlenwasserstoffe sind als die beiden möglichen Isomeren des 3,7-Diphenyl-1,5-dibenzo-cyclooctadiens anzusprechen.

Beschreibung der Versuche

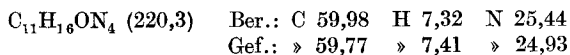
o-Dimethylaminomethyl-benzaldehyd (VII)

29 g des nach *v. Braun*²⁾ hergestellten o-Dimethylaminomethyl-styrols wurden in einem 25%igen Überschuß von 10%iger Schwefelsäure gelöst und ein 30%iger Überschuß an etwa 6%igem Ozon unter Kühlung durchgeleitet. Nach Verdünnen mit kaltem Wasser auf etwa doppeltes Volumen wurde unter Zusatz von 40%iger Bisulfitlauge eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Erkalten nochmals mit Wasser verdünnt und unter Eiskühlung mit Natronlauge die Base gefällt, mehrmals ausgeäthert und die Ätherlösung nach Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Der Rückstand ging fast restlos (25,8 g = 89% d. Th.) bei $K_{p_{27}}$ 135—136,5 ($K_{p_{14}}$ 122—123°) über.



In wenig Azeton gelöst lieferte der Aldehyd mit Methyljodid das bei 160—162° schmelzende Jodmethylat.

In Wasser mit gerade zur Lösung ausreichender Menge Salzsäure, einem kleinen Überschuß Semikarbazidhydrochlorid und alkoholischer Kaliumazetatlösung eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt liefert der Aldehyd das Semikarbazon, das mit Lauge zunächst als Öl gefällt beim Erkalten fest wird und aus Alkohol umkristallisiert, bei 178° schmilzt.



²⁾ *J. v. Braun*: Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 45 (1917).

o-Dimethylaminomethyl-benzhydrol (VIII)

Zu der Grignardlösung aus 8,8 g Brombenzol, 25 ccm Äther und 1,4 g Magnesium wurden 9 g Dimethylaminomethyl-benzaldehyd in Äther gelöst unter Umschwenken zuge tropft und anschließend eine Stunde am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wird mit Eis zersetzt und mit konz. Salzsäure das Hydrochlorid der Base abgeschieden, abgesaugt, mit Äther gewaschen, im Scheidetrichter unter Äther mit 10%igem Ammoniak versetzt und die freie Base in den Äther geschüttelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat kann die Ätherlösung entweder direkt verdampft und der Rückstand als freie Base zur Kristallisation gebracht werden oder es wird nochmals eine Reinigung über das salzsaure Salz durch Zugabe von chlorwasserstoffhaltigem Äther zu der Ätherlösung eingeschaltet. Das so gewonnene Hydrochlorid, das aus Alkohol umkristallisiert werden kann, schmilzt bei 195°. Die aus dem Salz mit Ammoniak oder Lauge in Freiheit gesetzte und in Äther aufgenommene Base erstarrt nach Eindampfen der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung in der Kälte und schmilzt bei 71°.

$C_{16}H_{19}ON$ (241,3) Ber.: C 79,63 H 7,94 N 5,80
Gef.: » 79,48 » 8,20 » 5,73

o-Benzylbenzyl-dimethylamin (IV) aus o-Dimethylaminomethyl-benzhydrol

10,5 g o-Dimethylaminomethyl-benzhydrol wurden in 100 g absolutem Alkohol gelöst und im Sieden mit 10 g Natrium in drei Anteilen reduziert. Die gelbe Lösung wurde nach Ansäuern mit Salzsäure vom Alkohol durch Einengen befreit und mit Äther zur Reinigung ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Schicht wurde die Base mit Ammoniak gefällt und in Äther aufgenommen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat hinterließ der Äther beim Verdampfen das o-Benzylbenzyl-dimethylamin, das bei $K_{p,2}$ 135° überging. Den gleichen Siedepunkt hatte die nach der Methode von *Sommelet* aus Benzhydryl-trimethylammoniumhydroxyd gewonnene freie o-Benzylbenzyl-dimethylaminbase gezeigt.

Die beiden nach verschiedenen Verfahren gewonnenen o-Benzylbenzyl-dimethylaminbasen ergaben in Azeton gelöst mit Methyljodid ein nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisches Jodmethylyat vom F 204°.

Das Jodmethylyat des o-Benzylbenzyl-dimethylamins, das aus o-Dimethylaminomethyl-benzhydrol gewonnen war, zeigte nachfolgende Analysenergebnisse.

$C_{17}H_{22}NJ$ (367,3) Ber.: C 55,59 H 6,04
Gef.: » 55,68 » 5,97

Hofmann-Abbau des o-Benzylbenzyl-dimethylamin-jodmethylyates zu den beiden Formen des 3,7-Diphenyl-1,5-dibenzo-cyclooctadiens (XII)

16,5 g des in kaltem Wasser schwer löslichen o-Benzylbenzyl-dimethylamin-jodmethylyates wurden in $\frac{3}{4}$ Liter Wasser in der Wärme (30—40°) mit überschüssigem Silberoxyd unter guter Rührung eine halbe Stunde digeriert. Nach Absaugen vom Silberoxyd-Silberjodid wurde die wäßrige Lösung nach dem Erkalten durch Ausschütteln mit Äther gereinigt und anschließend im Vakuum (80—100 mm) auf 75 ccm eingengt. Nach Zusatz von 50 g Kaliumhydroxyd trat starke Trimethylaminentwicklung auf. Zur Vervollständigung der Spaltung wurde noch zwei Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Es schied sich ein in der Hitze zäh öliges, in der Kälte erstarrendes Produkt ab, das abgehoben mit heißer 1%iger Salzsäure zur Entfernung evtl. noch vorhandener Basen durchgearbeitet wurde. Der Rückstand wurde gepulvert in die Hülse eines Extraktors gebracht und mit 150 ccm Äther acht Stunden extrahiert, wobei sich nach einigen Stunden bereits Kristalle aus dem siedenden Äther ausschieden. Nach dem Erkalten konnten nach längerem Stehen 1,85 g Kristalle abgesaugt werden, die bei 206—207° schmolzen und durch erneutes Umlösen in Äther ihren Schmelzpunkt nicht änderten. Nach Einengen der ätherischen Mutterlauge auf die Hälfte schieden sich 2,75 g Kristalle vom F 173—175° ab, deren Schmelzpunkt durch erneutes Umlösen in Äther auf 174—176° erhöht werden konnte. Nach weiterem Einengen der Mutterlauge der zweiten Kristallabscheidung wurden 2,3 g

Kristalle vom F 156—198° erhalten. Eine hergestellte Mischung der Kristalle vom F 206—207° und F 174—176° ergab fast den gleichen ziehenden Schmelzpunkt von 157—200°.

Der in der Hülse noch verbliebene Rückstand lieferte bei erneutem 17stündigen Extrahieren mit Äther 1,2 g der Substanz 206—207° und 1,5 g Gemisch.

Subst. F 206—207° $C_{28}H_{24}$ (360,5)

Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast*: Gef. 365.

Ber.: C 93,29 H 6,71

Gef.: » 93,30 » 6,64

Subst. F 174—176°, $C_{22}H_{24}$ (360,5)

Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast*: Gef. 374

Ber.: C 93,29 H 6,71

Gef.: » 93,22 » 6,77

BUCHBESPRECHUNGEN

Sterilisations-Methoden für die Pharmazeutische und Ärztliche Praxis. Erweiterung der im Deutschen Arzneibuch aufgestellten Richtlinien über Sterilisation von *C. L. Lautenschläger* und *H. Schmidt*. Mit 67 zum Teil mehrfarbigen Abbildungen. Stuttgart 1954: Thieme Verlag. Geb. DM 29,70.

Die Autoren sammelten beim Unterricht der Pharmazeuten in der Bakteriologie und Sterilisationstechnik langjährige Erfahrungen und ließen aus ihren Unterrichtsanweisungen dieses Buch entstehen. Das von berufenen Händen geschriebene Werk wird allen pharmazeutischen Kreisen sehr willkommen sein, da viel Wissenswertes über diese beiden Gebiete darin vereinigt ist.

Nach einer Charakteristik der einzelnen Mikroorganismen, ihrer Sichtbarmachung und Züchtung auf Nährböden folgen spezielle Mitteilungen über bakterielle Krankheitserreger und Methoden zur Erreichung der Keimfreiheit von Arzneimitteln, aseptische Bereitung, mechanische und Hitzesterilisation und andere physikalische Verfahren. Die chemischen Methoden nehmen einen breiten Raum ein. Die Begriffe „Konservierung“, „Desinfektion“ und „Sterilisation“ werden dargelegt, die einzelnen Desinfektionsmittel sowie die Sterilisation von Gegenständen behandelt und schließlich Einzelschriften für die „Herstellung und Sterilisation von Arzneilösungen zur parenteralen Darreichung“ und die „Sterilisation von Arzneimitteln in Ampullen“ besprochen.

Zweifelloos enthält das Buch alles Wissenswerte, — wenn auch häufig in sehr kurzer Form — aus Medizin (besonders Bakteriologie und Serologie, Chemie, Physik und auf dem apparativen Sektor). Es ist auch in theoretischer Hinsicht beachtlich. Neben dem Licht wird auch das Elektronenmikroskop erläutert.

Die Bedürfnisse der Praxis (u. a. Desinfektionsvorschriften für die häusliche Behandlung von Infektionskrankheiten) des Arztes wie des Apothekers werden berücksichtigt. Leider sind bei den Literaturangaben nicht immer die letzten Auflagen (S. 249) oder die neuesten Arbeiten zitiert, auf die neueren ausländischen Arzneibücher wird nicht immer Bezug genommen und über umstrittene Fragen (Pyrogene) ist vielleicht zu wenig, vielleicht auch nicht Letztgültiges (Notwendigkeit des Aqua bidest.?) gesagt. Das Register wünscht man sich wohl etwas ausführlicher (Glukose ist z. B., obwohl mehrfach erwähnt, nur einmal zitiert). — Das dankbar begrüßte Werk wird sicher bald eine Neuauflage erfordern, in der sich diese kleinen Mängel leicht beseitigen lassen.

Awe

Manuel du Préparateur en Pharmacie von *G. Legrand*. 616 S. 73 Abb. Paris 1954: Masson et Cie. 2500.— frs.

Wie in verschiedenen anderen Staaten (z. B. Schweden, den Niederlanden, Portugal, der UdSSR und seit 1951 auch der DDR) gibt es in Frankreich ein mittleres pharma-