

den Trübung (ungefähr 21 ccm) hinzugesetzt. Beim Stehen im Eisschrank kristallisierte das Bromhydrin in derben Kristallen aus. Mischschmp. mit authentischem Material 65°. Der ölige Anteil des Bromhydrins konnte auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden. Brombestimmungen dieses Anteils sprachen eindeutig für die gewünschte Verbindung.



Ber.: Br 34,57

Gef.: Br 34,62

#### 6. Umsetzung von Zimtalkoholbromhydrin mit

a) Methylamin;

b) Ammoniak.

a) Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte wie unter 4a) beschrieben. Ausbeute 30%. Schmp. 112°. Das Produkt ergab keine Schmelzpunktsdepression mit der nach 2a) hergestellten Base.

b) Die Umsetzung von Zimtalkoholbromhydrin mit alkoholischer Ammoniaklösung und die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurden ebenfalls wie unter 4a) durchgeführt. Die freie Base konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 40%.

Hydrochlorid: Das Salz wurde, wie unter 4b) beschrieben, hergestellt. Schmp. 219°. Keine Schmelzpunktsdepression mit dem unter 2b) hergestellten Produkt.

Anschrift: Prof. Dr. K. Bodendorf, Pharmazeutisch-chemisches Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.

1643. H.-W. Bersch, R. Meyer, A. v. Mletzko und K.-H. Fischer

## Bildungstendenz sauerstoffhaltiger Heterocyclen beim Hofmann-Abbau

### 2. Mitteilung\*)

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

(Eingegangen am 12. September 1957)

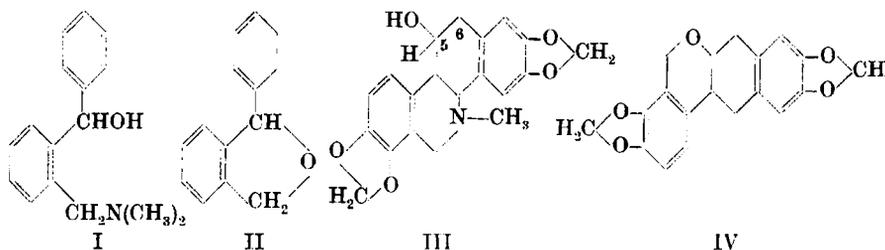
Die bekannte Bildungsmöglichkeit sauerstoffhaltiger Heterocyclen beim Hofmann-Abbau quartärer Oxyammoniumbasen stellt eine Konkurrenzreaktion zum normalen Hofmann-Abbau dar, der zu einem Olefin führt. Es war daher anzunehmen, daß die Entstehung von Heterocyclen dann besonders glatt erfolgen sollte, wenn die quartäre Oxyammoniumbase wegen Fehlens von Wasserstoff an dem zum Stickstoff  $\beta$ -ständigen C-Atom den normalen Hofmann-Abbau nicht eingehen kann. Einige Beispiele dieser Art, die zu sauerstoffhaltigen Fünf- und Siebenringen führten, seien nachfolgend zusammengestellt.

o-Dimethylaminomethyl-benzhydrol I, dessen Darstellung schon beschrieben wurde<sup>1)</sup>, ergab mit Methyljodid das Jodmethylat. Die daraus mit Silberoxyd gewonnene quartäre Basenlösung ergab beim Verkochen mit 50% Natronlauge ein Öl, aus dem nach Reinigung durch Destillation 65% des erwarteten sauerstoff-

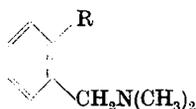
\*) 1. Mitteilung H.-W. Bersch und G. Hübner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289, 673 (1956).

<sup>1)</sup> H.-W. Bersch und R. Meyer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287, 613 (1954).

haltigen Fünfringes II gewonnen werden konnten. Wenn auch die Ausbeute befriedigend ist, so finden doch Nebenreaktionen statt, die bisher noch nicht geklärt wurden, da der Destillationsrückstand verharzte.



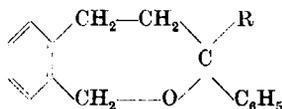
Beim Chelidonium III wurde das durch Emde- und anschließenden Hofmann-Abbau entstehende Produkt IV mit sauerstoffhaltigem Sechsering gelegentlich als Beweis für die Stellung der Hydroxylgruppe im Chelidonium am C-Atom-5 angesehen. Würde die Hydroxylgruppe am C-Atom-6 stehen, müßte ein sauerstoffhaltiger Siebenring entstehen, dessen Bildungsmöglichkeit seinerzeit für unwahrscheinlich erachtet wurde. Da jedoch, wie nachfolgend gezeigt wird, sauerstoffhaltige Siebenringe beim Hofmann-Abbau glatt gebildet werden, entfällt die Beweiskraft des Produktes IV für die Stellung der Hydroxylgruppe, wenn auch die Formel des Chelidonins dadurch keineswegs zweifelhaft wird.



V R = CHO

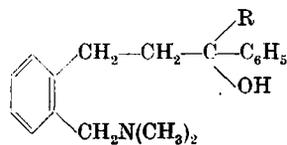
VI R = CH - CH - CO - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

VII R = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CO - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



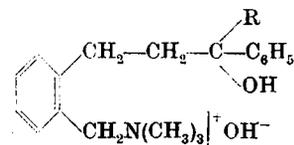
X R = H

XII R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



VIII R = H

XI R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



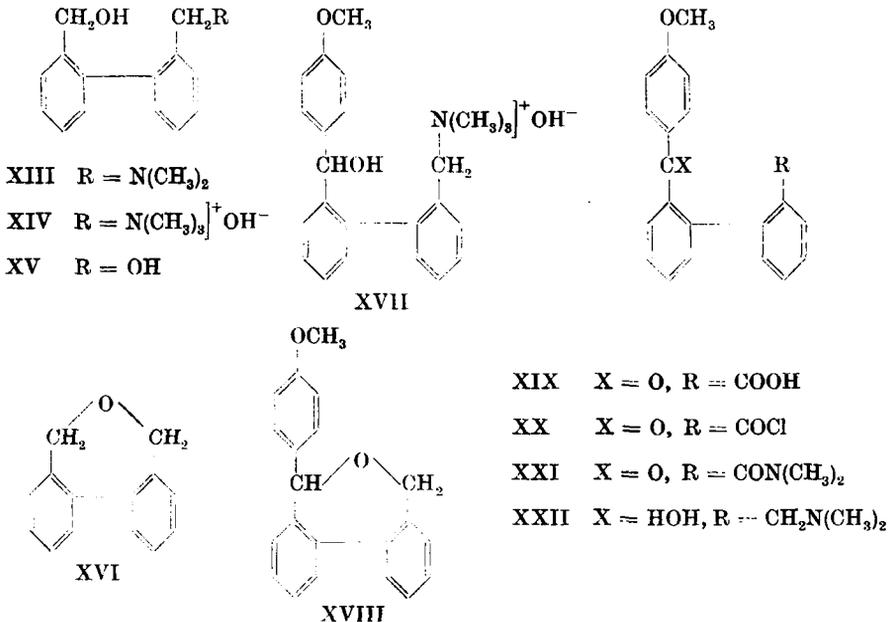
IX R = H

o-Dimethylaminomethyl-benzaldehyd V<sup>1</sup>) wurde in ausgezeichneten Ausbeuten mit Acetophenon zu VI kondensiert, zu VII katalytisch hydriert, anschließend mit Natriumamalgam zu VIII reduziert und über das Jodmethylat die quartäre Basenlösung IX erhalten, die beim Verkochen in 40% Lauge unter innerer Ätherbildung den sauerstoffhaltigen Siebenring X in 65% Ausbeute kristallin (F. 72°) gewinnen ließ.

Das Keton VII reagierte überraschenderweise nicht mit Semikarbazid und konnte auch nicht mit Phenylmagnesiumbromid zu XI umgesetzt werden. Dagegen

konnte VII mit Phenyllithium in XI überführt werden, dessen Jodmethylat bei 219° schmolz. Es ließ sich über die freie quartäre Base mit 40% Natronlauge zum inneren Äther XII abbauen.

Zwei weitere sauerstoffhaltige Siebenringe wurden in der Diphenylreihe erhalten. So wurde Base XIII<sup>2)</sup> über ihr Jodmethylat und die quartäre Base XIV zu 95% in den sauerstoffhaltigen Siebenring XVI verwandelt. Die gleiche Verbindung wurde von Wittig<sup>3)</sup> in 70% Ausbeute bei der zur Ätherbildung gebräuchlichen Methode aus dem Diol XV durch Schwefelsäure erhalten. Es scheint demnach der Hofmann-Abbau in geeigneten Fällen zur Gewinnung sauerstoffhaltiger Heterocyden die besten Ergebnisse zu liefern.



Ebenfalls mit praktisch quantitativer Ausbeute verlief der Ringschluß zu XVIII beim Hofmann-Abbau der Verbindung XVII, die aus der Ketosäure XIX, die nach Bell und Briggs<sup>4)</sup> aus Diphenylsäureanhydrid, Anisol und Aluminiumchlorid leicht zugänglich ist, über die Stufen des Säurechlorids XX, des Dimethylamids (F. 185°), des durch Lithiumalanat erhältlichen XXII und dessen Jodmethylates (F. 188,5°) gewonnen wurde.

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

<sup>2)</sup> H.-W. Bersch, A. v. Mletzko und K. H. Fischer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 353 (1957).

<sup>3)</sup> G. Wittig, P. Davis und G. Koenig, Ber. dtsh. chem. Ges. 84, 627—632 (1951).

<sup>4)</sup> F. Bell und F. Briggs, J. chem. Soc. [London] 1938, 1561—1568; Chem. Zbl. 1939 I, 647.

## Beschreibung der Versuche

Hofmann-Abbau von *o*-( $\alpha$ -Oxybenzyl)-benzyl-trimethylammoniumhydroxyd (I) zu 1-Phenyl-phthalan (II)

*o*-(Dimethylaminomethyl)-benzhydrolyl<sup>1</sup>) in wenig Aceton gelöst und mit Methyljodid am Rückflußkühler erhitzt, liefert das in Aceton schwer aber merklich lösliche Jodmethylat nahezu quantitativ. Es läßt sich aus Aceton umkristallisieren. Fp. 174°.

$C_{17}H_{22}ONJ$ (383,28)	Ber.: C 53,27	H 5,78
	Gef.: „ 53,32	„ 5,54

Das Jodmethylat wurde in heißem Wasser gelöst, mit Silberoxyd im Überschuß versetzt, 15 Minuten auf dem Wasserbad unter Umschwenken belassen, filtriert und die mit Äther gewaschene abfiltrierte Lösung auf dem Ölbad bis zur beginnenden Ölabscheidung eingeeengt. Durch Zusatz von Natriumhydroxyd wurde eine Laugenkonzentration von etwa 50% hergestellt und bis zur Beendigung der Trimethylaminentwicklung am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde das entstandene Öl in Äther aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und der zähe grüngelbliche Ätherrückstand im Vakuum destilliert (Kp.<sub>0,01</sub> 127—129°, Ausbeute 65%). Eine Zerewitinoff-Bestimmung zeigte keinen aktiven Wasserstoff.

$C_{14}H_{12}O$ (196,24)	Ber.: C 85,68	H 6,16
	Gef.: „ 85,68	„ 6,35

*o*-(Dimethylaminomethyl)-benzal-azetophenon (VI)

16,5 g *o*-Dimethylaminomethyl-benzaldehyd wurden mit 13,4 g Azetophenon gut gemischt und 3 ccm 20%ige Natriummethylatlösung zugetropft. Unter öfterem Umschwenken wurde nach eintägigem Stehen zunächst in saurer Lösung mit Äther ausgeschüttelt, wobei 0,8 g nicht umgesetzten Azetophenons wiedergewonnen wurden. Sodann erfolgte Alkalisierung der gekühlten Lösung und mehrfaches Ausschütteln der ausgefallenen Base mit Äther. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein bräunliches, zähes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

$C_{18}H_{19}ON$ (265,34)	Ber.: C 81,47	H 7,22
	Gef.: „ 81,26	„ 7,40

Eine kleine Probe des Öles wurde in Azeton mit Methyljodid in das Jodmethylat überführt, das einen Zersetzungsbereich von 145—185° aufwies.

$C_{19}H_{22}ONJ$ (407,3)	Ber.: C 56,03	H 5,45
	Gef.: „ 55,80	„ 5,68

*o*-(Dimethylaminomethyl)-benzyl-azetophenon (VII)

5,3 g *o*-(Dimethylaminomethyl)-benzal-azetophenon wurden in 50 ccm Essigester gelöst, in dem zuvor 0,2 g Platinoxid mit 40 ccm Wasserstoff reduziert waren. Nach der Aufnahme von 425 ccm Wasserstoff verlangsamte sich die Hydrierung sehr stark und wurde abgebrochen. Nach Abfiltrieren des Platins und Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein zähes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es destillierte konstant, Kp.<sub>0,7</sub> 168°.

$C_{18}H_{21}ON$ (267,36)	Ber.: C 80,86	H 7,92
	Gef.: „ 80,78	„ 7,81

Der Versuch, ein kristallines Semikarbazon herzustellen, verlief ohne Erfolg.

Als kristallines Derivat wurde mit Methyljodid das Jodmethylat hergestellt, das einen Schmelzpunkt von 166—168° (unter Gelbfärbung) aufwies.

## o-[3-(Phenyl)-3-(oxy)-propyl]-benzyl-dimethylamin (VIII)

2,7 g o-(Dimethylaminomethyl)-benzyl-azetophenon wurden mit 60 g 4%igem Natriumamalgam in 60 ccm Alkohol behandelt. Anfangs wurde bei Zimmertemperatur belassen, nach einer Stunde 5%ige Schwefelsäure zugetropft und zur Beendigung der Reaktion erhitzt. Das Abdestillieren des Alkohols erfolgte nach Dekantieren vom Quecksilber, Zusatz von Wasser und Ansäuern mit Salzsäure. Mit Äther wurden Nebenprodukte ausgeschüttelt und dann nach dem Alkalisieren mit Ammoniak die Base in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein nicht kristallisierbares zähes Öl, das in Azeton gelöst mit Methyljodid leicht das Jodmethylat vom Schmp. 178—180° (unter leichter Braunfärbung) bildete.

$C_{19}H_{28}ONJ$ (411,3)	Ber.: C 55,48	H 6,37
	Gef.: „ 55,35	„ 6,39

## Zerewitinoff-Bestimmung des Öles

Ber. Vol.: 7,2 ccm; Gef. red. Vol.: 6,6 ccm.

## Hofmann-Abbau des o-[3-(Phenyl)-3-(oxy)-propyl]-benzyl-trimethylammoniumhydroxyds (IX) zu 3,4-Benzo-7-phenyl-cyclo-oxa-hepten-3

12 g vorstehenden Jodmethylats wurden in 500 ccm Wasser von 60° gelöst und mit frisch gefälltem überschüssigen Silberoxyd 15 Minuten unter Umschwenken bei etwa gleicher Temperatur belassen. Die dann abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum von 90 mm Quecksilber auf 100 ccm eingeengt, 50 g Kaliumhydroxyd zugesetzt und 2 Stunden lang unter Rückflußkühlung im Sieden gehalten, wobei unter starker Trimethylaminentwicklung die Spaltungsreaktion beendet wurde. Nach dem Abkühlen ging das entstandene zähe bräunliche Öl leicht in Äther. Mit Natriumsulfat getrocknet hinterließ der Äther ein bräunliches halbfestes kristallines Produkt, das einer Vakuumdestillation unterworfen wurde. Bei  $Kp_{0,05}$  162° ging ein fast farbloses Destillat über, das im Eisschrank über Nacht eine Kristalldruse absetzte und beim Verreiben vollständig durchkristallisierte. Fp. 72°.

$C_{16}H_{16}O$ (224,3)	Ber.: C 85,67	H 7,20
	Gef.: „ 85,62	„ 7,26

Die Zerewitinoff-Bestimmung ergab keinen aktiven Wasserstoff. Nach *Rast* wurde ein Mol.-Gew. von 227 ermittelt.

## o-[3,3-(Diphenyl)-3-(oxy)-propyl]-benzyl-dimethylamin (XI) und sein Jodmethylat

3 g o-(Dimethylaminomethyl)-benzyl-azetophenon wurden in absolutem Äther aufgenommen und langsam mit 15 ccm ätherischer Phenyl-lithium-Lösung (0,012 Li/ccm) versetzt, noch 30 Minuten im Sieden gehalten und nach dem Abkühlen mit Salzsäure zersetzt. Das Phenylierungsprodukt wurde nach Alkalisieren in Äther aufgenommen und nach Trocknen und Verjagen des Äthers im Vakuum destilliert. Bei  $Kp_{0,2}$  170° ging das o-[3,3-(Diphenyl)-3-(oxy)-propyl]-benzyl-dimethylamin als gelbes Öl über, das beim Reiben mit einem Glasstab Kristallisationsansätze zeigte. In Azeton aufgenommen und mit Methyljodid (1 g) 20 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, bildete sich das gut kristallisierende Jodmethylat, das aus Äthanol umkristallisiert bei 218,5—219,5° nach vorheriger Rötung schmolz.

$C_{25}H_{30}ONJ$ (487,42)	Ber.: C 61,59	H 6,20
	Gef.: „ 61,58	„ 5,99

Hofmann-Abbau des *o*-[3,3-(Diphenyl)-3-(oxy)-propyl]-benzyl-trimethylammoniumhydroxyds (IX, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) zu 3,4-Benzo-7,7-diphenyl-cyclo-oxa-hepten-3

1,6 g *o*-[3,3-(Diphenyl)-3-(oxy)-propyl]-benzyl-trimethylammoniumjodid Fp. 218,5 bis 219,5° wurden in Wasser von 80° gelöst und 40 Minuten mit Silberoxyd unter häufigem Umrühren behandelt, filtriert und die nahezu farblose Lösung der quartären Ammoniumbase unter vermindertem Druck auf etwa 20 ml eingeeengt. Zu dieser Lösung wurden nun 20 g Kaliumhydroxyd gegeben und am Rückflußkühler 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Es schied sich unter Trimethylaminentwicklung bald ein farbloser Kuchen an der Oberfläche ab, der mit Wasser abgespült und in Äther aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat hinterließ der Äther beim Verdampfen eine farblose zähe Masse, die über Nacht kristallin wurde. Nach Umkristallisieren in Alkohol wurden farblose Nadeln vom Schmp. 190° erhalten.

C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> (300,38)	Ber.: C 87,95	H 6,71
	Gef.: „ 88,02	„ 6,84

Hofmann-Abbau von *o*-(Oxymethyl)-phenyl]-benzyl-trimethylammoniumhydroxyd (XIV) zu 3,4;5,6-Dibenzo-cyclo-oxa-heptadien-3,5 (XVI)

4 g *o*-[*o*-(Oxymethyl)-phenyl]-benzyl-dimethylamin<sup>2)</sup> wurden mit 3,2 g Methyljodid in acetonischer Lösung 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Beim Einengen des Acetons kristallisierte *o*-[*o*-(Oxymethyl)-phenyl]-benzyl-trimethylammoniumjodid (F. 171°) aus (Ausbeute 94,6%).

C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> ONJ (383,3)	Ber.: C 53,27	H 5,79
	Gef.: „ 53,38	„ 5,85

5,5 g Jodmethylat gelöst in heißem Wasser wurden mit Silberoxyd behandelt, filtriert und das Filtrat auf 40 ml eingeeengt. Nach Erkalten und Zugabe von 40 g Kaliumhydroxyd wurde zum Sieden erhitzt. Das unter starker Trimethylaminentwicklung abgeschiedene grünliche Öl wurde in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein spontan erstarrendes Öl, das aus verdünntem Alkohol umkristallisiert farblose Nadeln vom F. 73° ergab (Ausbeute 93%).

C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O (196,2)	Ber.: C 85,68	H 6,17
	Gef.: „ 85,65	„ 6,25

Dimethylamid der *o*-[*o*-(Asinoyl)-phenyl]-benzoesäure

28 g *o*-[*o*-(Anisoyl)-phenyl]-benzoesäure<sup>4)</sup> wurden in absolutem Tetrahydrofuran gelöst, mit 4,62 g in Tetrahydrofuran gelöstem Phosphortrichlorid (20%iger Überschuß) versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann gab man diese Lösung zu 9,1 g — ebenfalls in absolutem Tetrahydrofuran gelöstem — Dimethylamin und filtrierte von der Ausfällung ab. Das Filtrat wurde nach Trocknung mit Natriumsulfat vom Tetrahydrofuran befreit, wobei nach dem Erkalten ein öliger Kristallbrei zurückblieb. Nach Umkristallisieren aus Äthanol entstanden kleine, farblose Nadeln vom Schmp. 184,5°. Ausbeute: 17,3 g (ohne Aufarbeitung der Mutterlauge).

C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N (359,41)	Ber.: C 76,83	H 5,90
	Gef.: „ 76,57	„ 6,16

Hofmann-Abbau von *o*-[*o*-(*p*-Methoxy-*α*-oxy-benzyl)-phenyl]-benzyl-trimethylammoniumhydroxyd (XVII) zu 3,4; 5,6-Dibenzo-7-(*p*-methoxyphenyl)-cyclo-oxa-heptadien-3,5.

17 g des vorigen Amides wurden in absol. Äther gelöst langsam zu 4,2 g Lithiumalanat gegeben und 8 Std. im Sieden gehalten. Nach Zersetzen mit wenig Eis hinterließ der vom Lithium-Aluminiumhydroxydschlamm abgetrennte Äther beim Abdampfen 16 g

eines gelben Öles (o-[o-(p-Methoxy- $\alpha$ -oxy-benzyl)-phenyl]-benzyl-dimethylamin (XVII)). 2 g dieses Öles wurden ohne weitere Reinigung durch Kochen mit Jodmethyl in Aceton in das Jodmethylat übergeführt, das beim Einengen kristallisierte und aus Äthanol umkristallisiert bei 189° schmolz.

$C_{24}H_{28}O_2NJ$  (489,4)      Ber.: C 58,85    H 5,76  
Gef.: C 58,74    H 5,66

1,9 g des Jodmethylates wurden in heißem Wasser gelöst mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberoxyd 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, heiß filtriert und die quartäre Basenlösung im Vacuum eingeeengt, wobei der Abbau schon begann, der dann durch zweistündiges Kochen nach Zusatz von Kaliumhydroxyd bis zu einer Konzentration von 40% beendet wurde. Das abgeschiedene weiße Kristallinat wurde in Äther gelöst. Nach Trocknen (Natriumsulfat) und Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert (F. 157°, Ausbeute 93%, Zerewitinoff negativ).

$C_{21}H_{18}O_2$  (302,35)      Ber.: C 83,42    H 6,00  
Gef.: C 83,24    H 6,14

Anschrift: Prof. Dr. H.-W. Bersch, Institut f. Pharmaz. Chemie u. Lebensmittelchemie der T. H. Braunschweig.

1644. H.-W. Bersch und G. Hübner

## Bildungstendenz sauerstoffhaltiger Heterocyclen beim Hofmann-Abbau

### (3. Mitteilung)

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

(Eingegangen am 3. Oktober 1957)

In der 2. Mitteilung<sup>1)</sup> wurde über die teilweise bemerkenswert glatte Bildung sauerstoffhaltiger Fünf- und Siebenringe beim Abbau entsprechender quartärer Oxyammoniumbasen berichtet, deren Struktur wegen Fehlens von Wasserstoffatomen an dem zum Stickstoffatom  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom eine Konkurrenzreaktion zur normalen Bildung eines Olefins ausschloß.

Im Hinblick auf eine Sesamin- bzw. Asarinin-Synthese, die inzwischen\*) durch v. Bruchhausen und Lingner<sup>2)</sup> unter Verwendung des Hofmann-Abbaues verwirklicht werden konnte, interessierte, in welchem Ausmaß die quartäre Base I, bei der eine Olefinbildung zu II möglich war, unter Ringschluß zu 2-Phenyl-tetrahydrofuran (III) abgebaut werden kann.

\*) Die hier berichteten Ergebnisse wurden Mai 1956 auf der Tagung der Pharmazeutischen Gesellschaft in der DDR vorgetragen.

<sup>1)</sup> H.-W. Bersch, R. Meyer, A. v. Mletzko und K. H. Fischer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 82 (1958).

<sup>2)</sup> F. v. Bruchhausen und K. Lingner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290 1 (1957).