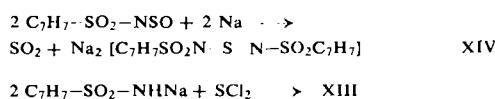
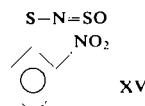


bei der Umsetzung des Natriumsalzes von p-Toluolsulfonamid mit SCl_2 gewonnen wird, kann auf die vermutliche Konstitution XIV geschlossen werden.



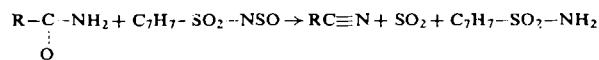
e) Die unter a) beschriebene N-Sulfinylierung mit Hilfe von N-Sulfinyl-sulfonamiden ist nicht auf Amine beschränkt. Vielmehr können auch andere Verbindungen XNH_2 in die Sulfinyl-Derivate $\text{X}-\text{NSO}$ überführt werden [50]. Wir haben so z. B. aus o-Nitrobenzolsulfonamid die N-Sulfinyl-Verbindung XV dargestellt. Die Verbindung ist, ähnlich wie die N-Sulfinylaniline, gegen Feuchtigkeit relativ unempfindlich; erst in Gegenwart von Säure tritt Hydrolyse unter SO_2 -Entwicklung ein.



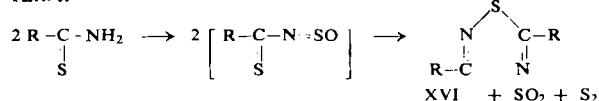
N-Sulfinyl-o-nitrobenzolsulfonamid (XV)

9 g o-Nitrobenzolsulfonamid und 11,5 g p- $\text{C}_7\text{H}_7-\text{SO}_2-\text{NSO}$ werden in 50 cm³ Benzol kurze Zeit unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende p-Toluolsulfonamid wird abfiltriert, mit 50 cm³ warmem Benzol digeriert und wieder abgesaugt. Die vereinigten Filtrate hinterlassen nach dem Entfernen des Benzols 11 g rohe N-Sulfinyl-verbindung, die zweimal aus Aceton umkristallisiert wird. Gelbe Kristalle, Fp 127 bis 128 °C, Ausb. 10 g (90%).

In manchen Fällen folgen auf die Sulfinylierung weitere Reaktionsschritte. So entstehen aus Carbonsäureamiden (wie mit SOCl_2) sofort die Nitrile.



In anderen Fällen besteht die Folgereaktion in einer Disproportionierung der N-Sulfinyl-Verbindung. Präparativ wichtig ist die Reaktion von Verbindungen mit $-\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}_2$ -Gruppen, die zu 1,2,4-Thiadiazolen (XVI) führt.



Die Ausbeuten sind nicht nur im Fall des Thiobenzamids (bei dem die Umsetzung auch mit SOCl_2 ausgeführt werden kann) hoch, sondern betragen auch bei Thioacetamid, bei dem ein solcher Ersatz nicht möglich ist, rund 45 %.

3,5-Dimethyl-1,2,4-thiadiazol (XVI, $\text{R}=\text{CH}_3$)

Man löst 100 g p- $\text{C}_7\text{H}_7-\text{SO}_2-\text{NSO}$ in 200 cm³ trockenem Chloroform und setzt der Lösung portionsweise 20 g Thioacetamid zu. Die Reaktion verläuft sehr heftig unter Erwärmung und SO_2 -Entwicklung. Bei jedem Thioacetamid-Zusatz tritt eine vorübergehende Rotfärbung auf. Die abgekühlte Lösung wird von dem ausgefallenen p-Toluolsulfonamid abfiltriert, das Chloroform (zuletzt unter schwachem Saugen mit der Wasserstrahlpumpe) restlos abdestilliert und das bei 50 Torr zwischen 80 und 90 °C (120 bis 140 °C Badtemperatur) übergehende Destillat aufgefangen. Das Rohprodukt lässt sich bei Normaldruck destillieren, wobei nach einem geringen Vorlauf 10 g (44 %) 3,5-Dimethyl-1,2,4-thiadiazol erhalten werden, Kp 146 bis 148 °C; $n_D^{23} = 1,4985$.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität und der Fa. Schering AG., Berlin, für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten.

Eingegangen am 29. November 1961 [A 178]

Synthesen mit Di- α -Halogenäthern

von PRIV.-DOZ. DR. H. BAGANZ [*] UND DR. L. DOMASCHKE

ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT BERLIN

Die Chlorierung aliphatischer Äther und α -Halogenäther führt zu α,α' -chlorierten Verbindungen bzw. bei Di- α -halogenäthern durch „Chlorolyse“ zum Chlor-äthoxy-acetylchlorid. Durch Dehalogenierung des 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthans mit Magnesium entsteht 1,2-Diäthoxy-äthen. Aktive Methylen- und Methin-Verbindungen liefern unter C-C-Verknüpfung langkettige Carbonsäuren bzw. Polyen-in-äther. Mit aliphatischen und heterocyclischen 1,2-Diaminen werden Verbindungen vom Typ des „Naphthipiperazins“ erhalten. Über das Chlor-äthoxy-acetyl-chlorid sind eine Reihe von Δ^2 -Imidazolinen, Δ^2 -Tetrahydropyrimidinen und Δ^2 -Thiazolinen leicht zugänglich geworden.

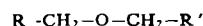
I. Chlorierung

Vor einigen Jahren [1] wurden bereits Methoden zur Darstellung der 1,2-Dihalogen-1,2-diäthoxy-äthane und einige Synthesen mit diesen Di- α -halogenäthern be-

[*] Prof. Dr. phil. Helmuth Scheibler zum 80. Geburtstag am 19. 2. 1962 gewidmet. — Nach einem Vortrag am 3. Mai 1961 in den Chemischen Werken Hüls.

[1] H. Baganz, Angew. Chem. 71, 366 (1959).

schrieben. Systematisch wurde die Chlorierung aliphatischer Äther und aliphatischer α -Halogenäther aber erst in letzter Zeit an einigen Beispielen untersucht. Sieht man von den Fällen ab, in denen durch die Reste R und R' in einem aliphatischen Äther vom Typ

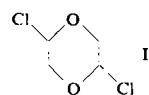


keine Orientierung der Ätherverbindung vorgegeben ist, so tritt die Substitution der Wasserstoffatome nach-

einander am α - und α' -ständigen Kohlenstoffatom ein, d. h. in der Endphase entsteht ein α,α' -Dihalogenäther. Demzufolge liefert auch ein α -Halogenäther bei der weiteren Chlorierung einen α,α' -Dichloräther.

Die Chlorierung des Dimethyläthers gestaltet einen Einblick in die Chlorierung der α -ständigen C-Atome. Im diffusen Licht wurde symm. Dichloräther und durch Weiterchlorierung letztlich Hexachloräther bereits 1840 [2] erhalten. Die Monochlorierung gelingt in der Gasphase [3,4]. Aus dem Monochloräther wurde von *Litterscheid* [5] und *Sonnay* [6] der symm. Dichloräther erhalten, während andererseits [7] auch die Bildung von α,α' -Dichloräther beschrieben wurde. Von *A. Rieche* und *H. Groß* [8] sind diese Ergebnisse in den letzten Jahren nochmals überprüft worden. Sie erhielten bei der Gasphasenchlorierung des Dimethyläthers als Hauptprodukt den α,α' -Dichloräther (54 %) und konnten andererseits die Ausbeute an α,α' -Dichlormethyläther auf 26 % steigern. *Evans* und *Gray* erhielten bei der Chlorierung von Monochloräther sogar 70 % symm. und nur 10 % asymm. Dichloräther [9].

Äthyläther können in α,α' -Stellung nur chloriert werden, wenn keine intermediäre HCl-Abspaltung eintritt. Ist dieses der Fall, so werden weiterhin auch β -chlorierte Produkte erhalten [10,11]. Bei niederen Temperaturen führt die Chlorierung von α -Chlormethyl-äthyl-äther zum α -Chloräthyl-chlormethyl-äther. Auch bei der Chlorierung von 1,4-Dioxan bei tiefen Temperaturen werden zunächst die α -ständigen C-Atome angegriffen und es wird 2,5-Dichlor-1,4-dioxan (I) gebildet [12].



Bei Raumtemperatur und darüber liefern 1,4-Dioxan [13] und auch Glykol-diäthyläther mit Chlor oder Sulfurylchlorid [14] α,β -dichlorierte Produkte, wobei die intermediäre Ausbildung einer Doppelbindung und Anlagerung von Chlor nicht ausgeschlossen werden kann, denn sowohl 1,4-Dioxen [15] als auch die 1,2-Dialkoxy-äthene [16] lagern leicht Chlor zu 2,3-Dichlor-1,4-dioxan bzw. 1,2-Dichlor-1,2-dialkoxy-äthan, d. h. zu Di- α -halogenäthern an.

In α,α' -Position lässt sich – ohne Bildung von β -substituierten Produkten – auch Diäthyläther bei -25°C im UV-Licht stufenweise in α -Chlordinäthyl- und α,α' -Dichlordinäthyläther überführen [17].

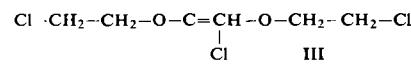
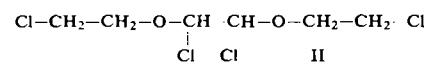
Die Chlorierung des 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthans bei tiefen Temperaturen im UV-Licht führt ebenfalls zur Chlor-Substitution in α' -Stellung. Bei -40°C entsteht unter Zwischenbildung von 1,2-Dichlor-1-(α -chlor-

- [2] *V. Regnault*, Liebigs Ann. Chem. 34, 24 (1840).
- [3] *C. Friedel*, Bull. Soc. chim. France, Mém. (2), 28, 171 (1877).
- [4] *C. Kleber*, Liebigs Ann. Chem. 246, 97 (1888).
- [5] *F. M. Litterscheid*, Liebigs Ann. Chem. 330, 112 (1904).
- [6] *A. de Sonnay*, Ber. dtsch. chem. Ges. 27 R, 337 (1894).
- [7] *P. L. Salzberg* u. *J. H. Wernitz*, US-Pat. 2065400; C. 1937, I, 3715.
- [8] *A. Rieche* u. *H. Groß*, Chem. Techn. 10, 515 u. 659 (1958).
- [9] *L. R. Evans* u. *R. A. Gray*, J. org. Chemistry 23, 745 (1958).
- [10] *O. Jacobson*, Ber. dtsch. chem. Ges. 4, 215 (1871).
- [11] *H. Abeljanz*, Liebigs Ann. Chem. 164, 197 (1872).
- [12] *W. M. Smedley*, US-Pat. 2414982; C. A. 41, 2755 (1947).
- [13] *J. J. Kucera* u. *D. C. Carpenter*, J. Amer. chem. Soc. 57, 2346 (1935).
- [14] *H. Baganz* u. *L. Domaschke*, Chem. Ber. 91, 2405 (1958).
- [15] *R. K. Summerbell* u. *L. N. Bauer*, J. Amer. chem. Soc. 57, 2365 (1935).
- [16] *H. Baganz*, *W. Hohmann* u. *J. Pflug*, Chem. Ber. 86, 615 (1953).
- [17] *G. E. Hall* u. *F. M. Ubertini*, J. org. Chemistry 15, 715 (1950.)

äthoxy)-2-äthoxy-äthan das 1,2-Dichlor-1,2-di-(α -chloräthoxy)-äthan in 35-proz. Ausbeute [18]. Auch die Chlorierung im UV-Licht liefert bei 70°C im Umlaufverfahren die genannten Tetra- und Trichlor-Verbindungen.

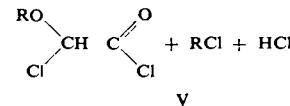
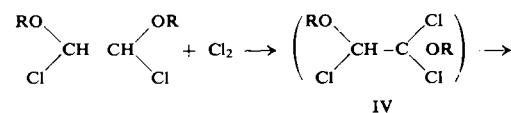
In einem geschlossenen System wurde mit Hilfe einer KPG-Umlaufpumpe auf 70°C vorgewärmtes 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthan umgewälzt und in einem Quarzrohr mit Quarzglas-Raschig-Ringen (Kontaktraum) mit einer UV-Lampe bestrahlt und das Chlor im Gegenstrom zügig eingeleitet. In 12 h wurden 30 % 1,2-Dichlor-1,2-di-(α -chloräthoxy)-äthan und 25 % 1,2-Dichlor-1-(α -chloräthoxy)-2-äthoxy-äthan erhalten.

Analytisch lässt sich die α,α' -Chlorierung durch Hydrolyse zu 1 Mol Glyoxal und 2 Mol Acetaldehyd beweisen. Das 1,2-Dichlor-1,2-bis-(β -chloräthoxy)-äthan (II) ist aus Glyoxal-bis-äthylenacetal mit Phosphorpentachlorid erhältlich. Durch HCl-Abspaltung entsteht daraus leicht das 1-Chlor-1,2-di-(β -chloräthoxy)-äthan (III) [19].



Völlig anders verläuft die Einwirkung von Chlor in Gegenwart von Jod auf 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthan. Bei $110-120^\circ\text{C}$ wird Chlor-äthoxy-acetylchlorid (V) gebildet. Das direkte Chlorierungsprodukt, das 1,1,2-Trichlor-1,2-diäthoxy-äthan (IV) entsteht nur in geringer Menge als Nebenprodukt [18].

Wie Untersuchungen über die Thermostabilität bzw. die Pyrolyse von Di- α -halogenäthern gezeigt haben, ist IV unter diesen Reaktionsbedingungen stabil [20] und nicht Zwischenprodukt der Reaktion

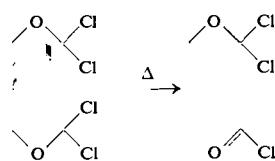


Für die Bildung des Säurechlorides haben wir daher bereits früher, in Anlehnung an Arbeiten von *W. Stumpf* [21], einen ionischen Reaktionsmechanismus, unter Zwischenbildung einer Oxoniumverbindung, diskutiert [18]. Da eine Substitution am C-Atom ausgeschlossen werden kann, muß angenommen werden, daß die α -Halogenäther-Konfiguration in ihrer Gesamtheit angegriffen wird.

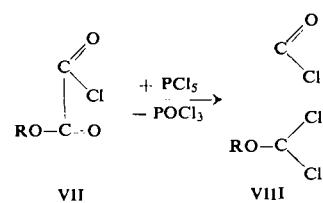
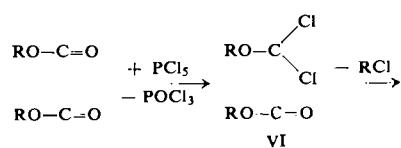
Ähnliche Beobachtungen machten amerikanische Autoren bei der Hochtemperaturchlorierung des 1,4-Di-

- [18] *H. Baganz* u. *L. Domaschke*, Chem. Ber. 92, 3170 (1959).
- [19] *H. Baganz*, Chem. Ber. 87, 1725 (1954).
- [20] *H. Baganz*, *L. Domaschke* u. *K.-E. Krüger*, Chem. Ber. 92, 3167 (1959).
- [21] *W. Stumpf*: Chemie u. Anwendung des 1,4-Dioxans, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1956.

oxans. Das zunächst [22] als 2,2,3,3-Tetrachlor-1,4-dioxan angesprochene Chlorierungsprodukt aus 1,4-Dioxan (bei 160 °C) erwies sich als β -Chloräthoxy-dichlor-acetylchlorid [23], das ähnlich wie das Dichloräthoxy-acetylchlorid durch Weiterchlorierung des Chloräthoxy-acetylchlorids bei 150 °C aus β -Chloräthoxychlor-acetylchlorid entstanden sein dürfte. Derartige Umwandlungen von α -Halogenäthern waren bisher unbekannt. Die beschriebene Reaktion muß als „Chlorolyse“ der α -Halogenätherkonfiguration angesehen und von den Reaktionen abgetrennt werden, die auf einer Pyrolyse der α,α -Dichloralkyl-alkyl-äther zu Säurechloriden beruhen und bei den oben genannten Tetrachlor-Verbindungen auftreten.

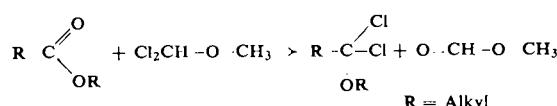


Einfacher als durch Chlorierung sind α,α -Dichloräther durch Umsetzung von Carbonsäure-alkylestern mit Phosphorpentachlorid darstellbar [24, 25]. Indessen gelingt es nicht, Oxalsäurediäthylester in das 1,1,2,2-Tetrachlor-1,2-diäthoxy-äthan zu überführen. Wie bereits R. Anschütz [26] und auch R. Scholl [27] gezeigt haben, reagiert hier nur eine Carbonylgruppe unter Bildung von VI.



Unter Abspaltung von Äthylchlorid wird über das Oxalesterchlorid (VII) unter forcierten Bedingungen dann Dichlor-äthoxy-acetylchlorid (VIII) gebildet.

Auch die von H. Laato [24] vorgeschlagene Methode der Umsetzung von Estern mit Dichlormethyl-methyläther in Gegenwart von Quecksilber(II)-chlorid führte hier nicht zum gewünschten Erfolg.



[22] R. K. Summerbell, R. R. Umhoefer u. G. R. Lappin, J. Amer. chem. Soc. 69, 1352 (1947).

[23] R. K. Summerbell u. D. R. Berger, J. Amer. chem. Soc. 79, 6504 (1957).

[24] H. Laato, Suomen Kemistilehti B 32, 66 u. 67 (1959).

[25] A. Rieche, H. Groß u. E. Höft, Chem. Ber. 93, 88 (1960).

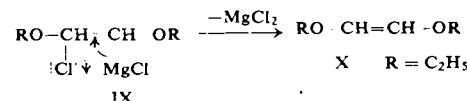
[26] R. Anschütz u. K. Stiepel, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 61 (1895).

[27] R. Scholl u. W. Egerer, Liebigs Ann. Chem. 397, 326 (1913).

II. Dehalogenierung

Nach Untersuchungen von H. Normant und C. Crisan [28] reagieren Mono- α -halogenäther mit Natrium, Magnesium und Zink in Tetrahydrofuran, nicht dagegen in Diäthyläther. Dieses Verhalten erklärt sich aus der unterschiedlichen Polarität der Äther. Bei der Reaktion von 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthan mit Magnesium in Tetrahydrofuran bei 40 °C wird 1,2-Diäthoxyäthan in ca. 62-proz. Ausbeute erhalten. Gegenüber früheren Darstellungsmethoden [29, 30] des En-dialkäthers ist hiermit ein besseres Darstellungsverfahren gefunden worden.

Da bei dieser Reaktion nur ein g-Atom Magnesium pro Mol Di- α -halogenäther verbraucht wird, kann man annehmen, daß sich intermedial eine Mono-Grignard-Verbindung (IX) bildet. Sie spaltet spontan intramolekular Magnesiumchlorid unter Bildung von 1,2-Diäthoxy-äthen (X) ab.



Di- α -halogenäther reagieren mit Zink sowohl in Diäthyläther als auch in Tetrahydrofuran. Diese Reaktion scheint jedoch nicht einheitlich zu verlaufen und ist von Polymerisations- und Zersetzungreaktionen überlagert.

III. Reaktionen mit aktiven Methylen-Gruppen

Zum Studium der Reaktionen mit aktiven Methylen-Verbindungen [31, 32] wurde der Di- α -halogenäther mit den Natrium-Verbindungen des Malonesters, Äthylmalonesters und Acetessigesters in Äther umgesetzt. Durch geeignete Reaktionsführung läßt sich dabei die im alkalischen Medium mögliche β -Elimination von Halogenwasserstoff weitgehend vermeiden. Mit Natriummalonester wurden der erwartete 2,3-Diäthoxybutan-1,1,4,4-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XI) und außerdem Butadien-1,1,4,4-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XII) erhalten. Auf Grund der erhöhten Beweglichkeit der zu den Estergruppen α -ständigen Wasserstoffatome entsteht aus dem Butanderivat unter Abspaltung von 2 Mol Alkohol das Butadienderivat als Hauptprodukt. Die alkalische Verseifung des Butanderivates führt zur entsprechenden Tetracarbonsäure (XIII). Durch Arbeiten von E. Benary und R. Schinkopf [33] ist bekannt, daß sich Alkohol an aliphatische, konjugierte Doppelbindungen in Gegenwart von Protonen

[28] H. Normant u. C. Crisan, Bull. Soc. chim. France 1959, 199.
[29] H. Baganz, K. H. Dossow u. W. Hohmann, Chem. Ber. 86, 148 (1953).

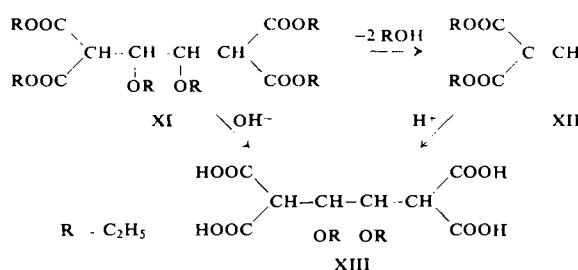
[30] S. M. McElvain u. Ch. H. Stammer, J. Amer. chem. Soc. 73, 915 (1951).

[31] H. Baganz u. L. Domaschke, Angew. Chem. 72, 571 (1960).

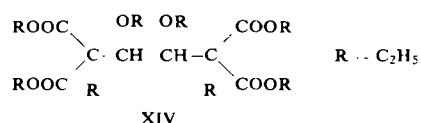
[32] H. Baganz u. R. Müller, Chem. Ber. 94, 2132 (1961).

[33] E. Benary u. R. Schinkopf, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 354 (1923).

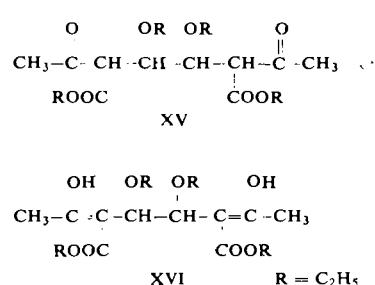
anlagert. Entsprechend entsteht bei der sauren Hydrolyse des Butadienderivates durch Anlagerung des intermediär gebildeten Alkohols ebenfalls XIII.



Wird an Stelle von Malonester ein monoalkylierter Malonester umgesetzt, so entsteht nur ein Reaktionsprodukt, im Falle des Äthylmalonesters 4.5-Diäthoxy-n-octan-3.3.6.6-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XIV). Das Grundgerüst wird damit zu einer C-8-Kette verlängert.



In gleicher Weise reagiert Natriumacetessigester mit dem Di- α -halogenäther. Als Hauptprodukt wurde 2.3-Diäthoxy-butan-1.4-diacetyl-1.4-dicarbonsäure-äthylester (XV) erhalten. Butadien-1.4-diacetyl-1.4-dicarbonsäure-äthylester konnte nicht isoliert werden (es wurde aber ein verhältnismäßig großer Anteil Harz gewonnen). Nach Aussage des IR-Spektrums liegt der Diketo-dicarbonsäureester im Gleichgewicht mit seiner Enolform (XVI) vor, denn das IR-Spektrum gleicht im CO-Bereich dem des Acetessigesters. Damit konnte die Bildung eines O-Substitutionsproduktes, wie sie bei der Umsetzung von Natriumacetessigester mit Mono- α -halogenäther [34] beobachtet wird, ausgeschlossen werden.



IV. Polyen-in-Äther

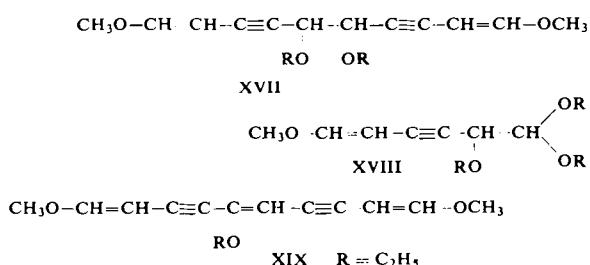
Di- α -halogenäther geben mit Acetylen-Verbindungen Polyen-in-äther. Als Acetylen-Komponente wurde 1-Methoxy-buten-(1)-in-(3) (XXI) verwendet, das als Lithiumsalz mit 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan in Di-oxan [35] umgesetzt wurde. Hauptprodukt ist 1.10-Dimethoxy-5.6-diäthoxy-decadien-(1.9)-diin-(3.7) (XVII)

[34] J. L. Simonsen u. R. Storey, J. chem. Soc. (London) 95, 2106 (1909).

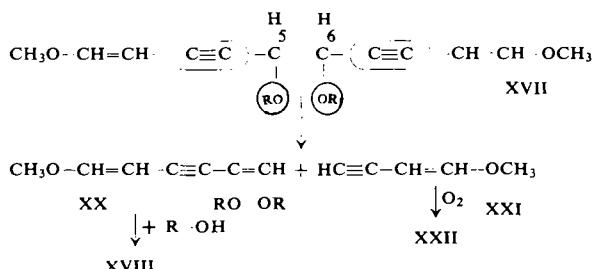
[35] H. Baganz u. E. Busse, Chem. Ber. 93, 978 (1960).

und Nebenprodukt 1-Methoxy-5.6.6-triäthoxy-hexen-(1)-in-(3) (XVIII). Als Zwischenfraktion wurde eine äußerst unbeständige Verbindung erhalten.

Die quantitative UV-Spektralanalyse der durch Säulen-chromatographie gereinigten Zwischenfraktion zeigte die Identität mit dem Dimerisierungsprodukt von XXI [*], dem 1.8-Dimethoxy-octadien-(1.7)-diin-(3.5) (XXII) [36].

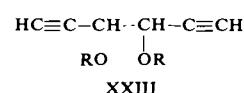


XXII bildet sich bei der Destillation von UV-reinem XVII in Gegenwart geringer Mengen Sauerstoff und Lithiumchlorid. Dagegen ergibt die Umsetzung in einer Reinststickstoffatmosphäre ausschließlich XVII. XXII entsteht also eindeutig nur bei der Crackung von XVII in Gegenwart von Sauerstoff und Lithiumchlorid unter gleichzeitiger Bildung von XVIII.



Durch Anhäufung von Ladungsschwerpunkten an den C-Atomen 5 und 6 kann es in XVII zu einer Abspaltung von XXI, das sich zu XXII dimerisiert und zur Bildung von XX kommen. Andererseits spaltet sich aus XVII auch Alkohol ab und so entsteht XIX, das aber völlig verharzt. Der intermediär gebildete Alkohol lagert sich an XX unter Acetalbildung zu XVIII an.

Die Umsetzung von Acetylen-monomagnesiumbromid mit einem Di- α -halogenäther führt zum 3.4-Dialkoxy-



hexan-diin-(1.5) (XXIII) [37], das durch die beiden Methinwasserstoffatome zu weiteren Reaktionen befähigt ist.

[*] Für die Überlassung des UV-Spektrums möchten wir Dr. Franke, Chemische Werke Hüls, danken.

[36] H. Baganz u. K. Praefcke, Chem. Ber. (im Druck).

[37] R. Epsztein u. S. Holand, C. R. hebdo. Séances Soc. Acad. Sci. 250, 2910 (1960).

V. Tetraacylamino-Äthane

Zur Charakterisierung der α -Halogenäther-Konfiguration [18] eignet sich besonders die Umsetzung mit Urethan und Benzamid [38]. Im Falle der Di- α -halogenäther wurden so das 1.1.2.2-Tetrakis-(carbäthoxyamino)-äthan und 1.1.2.2-Tetrakis-(benzamino)-äthan erhalten, wobei die Zwischenstufe der auch aus 1.2-Diacylaminoäthenen und Alkohol in Gegenwart von Alkylnitrit darstellbaren 1.2-Dialkoxy-1.2-di(acylamino)-äthane [39] sofort durchlaufen wird.

Die Reaktion erlaubt die Unterscheidung von α - und β -ständigem Halogen in Äthern; β -ständiges Halogen reagiert nicht. α , β -Dichlor-äthyl-äther liefert mit Urethan β -Chloräthyliden-di-urethan [40].

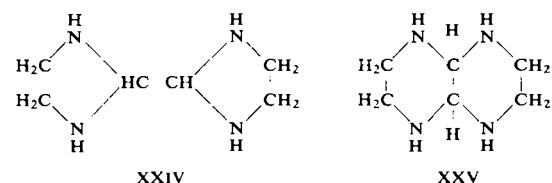
1.1.2.2-Tetrakis-(carbäthoxyamino)-äthan: 4,8 g (0,025 Mol) 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan wurden in einem angefeuchtenen Kolben unter Röhren mit 8,9 g (0,1 Mol) Urethan versetzt. Beim Erwärmen der Mischung entstand eine klare Lösung, die sich dann plötzlich unter HCl-Entwicklung trübte. Jetzt wurde, während das Reaktionsgemisch zu einem dicken Brei erstarrte, Eiswasser mit feingestoßenem Eis zugesetzt und gut durchgerührt. Ausbeute 8,1 g (86,2 %), Fp 267 °C (aus Methylglykol, Kupferblock) (Lit. [41] 268 °C).

1.1.2.2-Tetrakis-(benzamino)-äthan: 4,8 g (0,025 Mol) 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan wurden mit 12,1 g (0,1 Mol) Benzamid, gelöst in 250 cm³ Xylool, unter Zusatz von 3 cm³ Wasser unter heftigem Röhren zum Sieden erhitzt. Beim Einsetzen der Reaktion wurde die Heizung entfernt; es entwickelt sich HCl. Der Niederschlag wurde mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 9,5 g (75,5 %). Weißes Pulver, Fp 308 °C (Zers.) aus Dimethylformamid.

VI. Synthesen heterocyclischer Verbindungen

Der Di- α -halogenäther geht als bifunktionelle Verbindung mit o-Phenyldiamin [42] Ringschlußreaktionen ein. Es entstehen Benzimidazol- bzw. Chinoxalinderivate. Bei der Umsetzung mit aliphatischen und heterocyclischen 1.2-Diaminen tritt ein bicyclischer Ringschluß ein. So liefert das Äthylendiamin mit 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan eine bicyclische Base mit der Bruttoformel C₆H₁₄N₄ [43] (Fp 195 °C).

Dabei kann ein 2,2'-Bis-imidazolidin (XXIV) oder ein sog. „Naphthpiperazin“ entstanden sein.



Als cyclisches N,N-Acetal liefert die Hydrolyse beider Formen leicht Glyoxal und die Ringschlußkomponente zurück.

[38] L. Domaschke, Dissertat. Techn. Univ. Berlin-Charlottenburg 1960.

[39] C. Grundmann u. H. Ulrich, J. org. Chemistry 24, 271 (1959).

[40] J. Houben, J. prakt. Chem. 105, 16 (1922).

[41] Th. Curtius, J. prakt. Chem. (2) 94, 369 (1916).

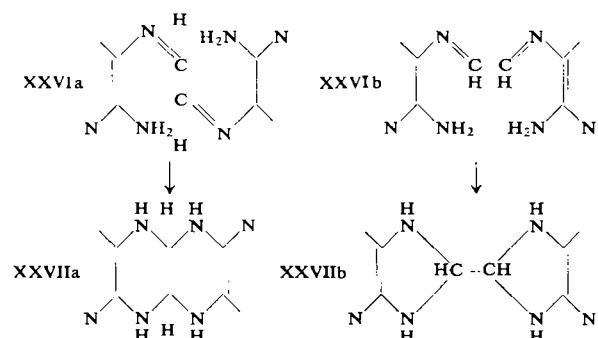
[42] H. Baganz u. J. Pflug, Chem. Ber. 89, 689 (1956).

[43] H. Baganz, L. Domaschke u. G. Kirchner, Chem. Ber. 94, 2676 (1961).

Im Gegensatz zu den am Stickstoff nicht substituierten Imidazolidinen, die bisher nur im Falle des 2-Methyl-imidazolidins [44] erhalten wurden, ist die Base recht beständig. Sie steht auch nicht, wie das IR-Spektrum zeigt, mit ihrer offenkettigen Form, einer *Schiff*schen Base des Glyoxals im Gleichgewicht. Das 2-Methyl-imidazolidin zeigt hingegen eine charakteristische Bande bei 1670/cm, die der *Schiff*schen Base des Acetaldehyds zugeordnet werden muß. Eine Verbindung der Konstitution XXV läßt, wie auch beim 9,10-Dimethyl-Derivat [45] gezeigt werden konnte, eine größere Beständigkeit erwarten. Bei der Umsetzung wurde stets nur eine Verbindung (Fp 195 °C) erhalten, die sich weder durch fraktionierte Kristallisation noch papierchromatographisch auf trennen ließ. Sie liefert stets nur eine Tetraacetyl- und eine Tetracarbamyl-Verbindung. Phenylsenföl gibt nur eine Di-thiocarbamyl-Verbindung. Mit alkoholischer Salzsäure erhält man in der Kälte das Tetrahydrochlorid. Die endgültige Konstitutionsaufklärung muß der Röntgenstrukturanalyse, ähnlich wie bei Konstitutionsaufklärung des „Naphthodioxans“ bzw. des 2,2'-Bis-1,3-dioxolans [46], vorbehalten werden.

Die als „Naphthpiperazin“ anzusprechende Verbindung wurde auf ihre biologische Wirksamkeit und Verträglichkeit an Gewebe und Organen untersucht. (Untersuchungen von Prof. Dr. K. W. Clauberg, Berlin). Die verträgliche Grenzdosierung liegt bei ca. 1 g/kg. Histologisch wurden Verfettung der Leber und eine starke Neigung zur Ödembildung beobachtet. Bei entspr. Dosierung ist also im Warmblüterorganismus mit Organveränderungen zu rechnen.

Die Di- α -halogenäther sind auch mit heterocyclischen o-Diaminen umgesetzt worden. Diese nehmen in Bezug auf ihre Basizität eine Mittelstellung zwischen dem Äthylendiamin und dem o-Phenyldiamin ein. Letzteres lieferte mit 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan das 2-Diäthoxymethyl-benzimidazol, d. h. das Benzimidazol-2-aldehyd-diäthylacetal. Nun ist die Basizität der zu einander o-ständigen Aminogruppen in dem umgesetzten 2,3-Diamino-5-brom-pyridin und dem 4,5-Diaminopyrimidin auf Grund der Mesomeriemöglichkeiten zum Kern verschieden und die β -ständige Aminogruppe basischer. Ähnlich wie bei Äthylendiamin reagieren auch hier 2 Mol Diamin mit einem Mol 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan. Auf Grund ihrer unterschiedlichen Basizität dürften primär die β -ständigen Aminogruppen mit den beiden Chlor-Atomen unter anschließender Alkoholabspaltung zum Intermediärprodukt XXVIa bzw. XXVIb reagieren.



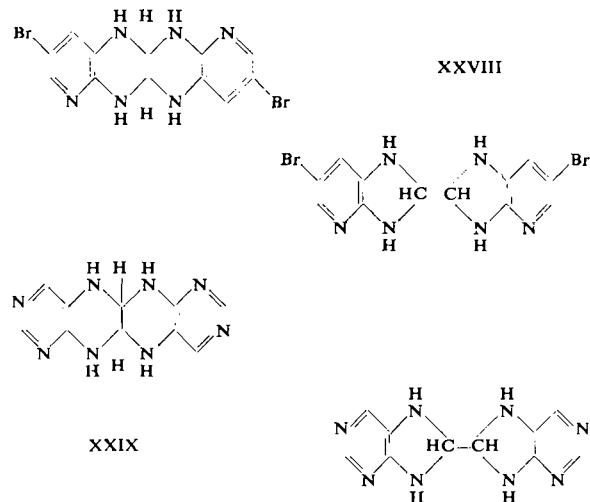
Intramolekular folgt nun Anlagerung der zweiten Aminogruppe an die C=N-Bindung unter Ringschluß nach XXVIIa bzw. XXVIIb.

[44] W. H. Watanabe, J. Amer. chem. Soc. 79, 2833 (1957).

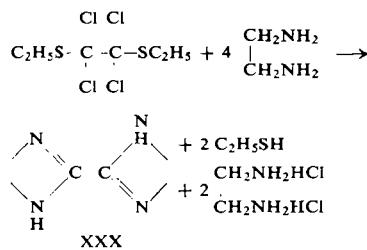
[45] H. Stetter, Chem. Ber. 86, 69 (1953).

[46] M. Danö, S. Furberg u. O. Hassel, Acta chem. scand. 4, 1548 (1950).

XXVIII und XXIX, bei denen die beiden möglichen Konfigurationen gegenübergestellt sind, wurden als Hydrochloride bzw. Perchlorate isoliert. Aus diesen wurden die freien Basen in Freiheit gesetzt.



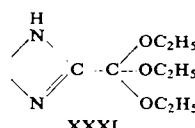
Verbindungen dieser Art sind unlängst auch [47,48] aus Glyoxal dargestellt worden und als 8.8'-Bis-hydopurine angesprochen worden, ohne die Möglichkeit einer Konstitution der Form XXVIIa zur Diskussion zu stellen. Bekanntlich führt die Reaktion von 1,1.2.2-Tetrachlor-1.2-diäthoxy- (bzw. 1.2-diäthylmercapto-) äthan mit Phenylendiamin zum Fluoflavin [49]. Die Diäthylmercapto-Verbindung liefert mit Äthylendiamin, ebenfalls unter Abspaltung von Salzsäure und Mercaptan, eine bicyclische Verbindung, das 2.2'-Bis- Δ^2 -imidazolin [50] (XXX):



Die Konstitution XXX der bereits von Forssel 1891 [51] dargestellten Verbindung kann auf Grund der Untersuchungen von H. Lehr und H. Erlenmeyer [52] als gesichert angesehen werden.

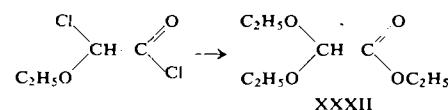
Mit 1.1.2.2-Tetrahalogen-1.2-diäthoxy-äthan erhält man mit Äthylendiamin in alkoholischer Lösung unter par-

tiellem Ringschluß und einseitiger Alkoholyse das 2-Diäthoxymethyl- Δ^2 -imidazolin [38] (XXXI).

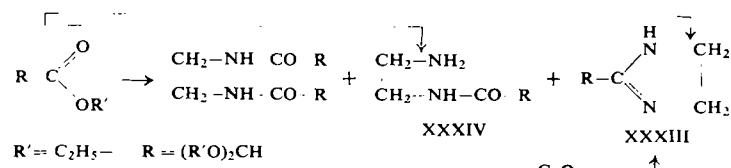


Im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen, die allgemein bei der Acylierung des Δ^2 -Imidazolin-Ringes gemacht wurden, gelang es, das N-Atom durch vorsichtiges Arbeiten ohne Zusatz von NaOH oder Na₂CO₃ zu tosylieren. Die Salzsäure wurde dabei durch überschüssiges Imidazolin selbst, auch bei Zusatz von Pyridin, abgefangen.

Das bei der „Chlorolyse“ von Di- α -halogenäthern sich bildende Chlor-äthoxy-acetylchlorid ist als Chloracetal des nicht beständigen Glyoxylsäure- bzw. Diäthoxy-acetylchlorids eine für Synthesen wertvolle Substanz, mit deren Hilfe besonders eine einfache präparative Darstellung des Diäthoxy-essigsäure-äthylesters (XXXII) möglich ist. Dieser kann in 75-proz. Ausbeute ohne Schwierigkeiten aus dem Säurechlorid und überschüssigem Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin oder Pyridin dargestellt werden.



Die Übertragung der Synthese des Benzimidazol-2-aldehyd-diäthylacetals in die aliphatische bzw. in die Reihe nichtkondensierter Heterocyclen, war mit aliphatischen Diäminen möglich und führte zu 2-substituierten Δ^2 -Imidazolinen. Die Umsetzung des Diäthoxy-essigsäure-äthylesters mit Äthylendiamin in alkoholischer Lösung liefert – wie allgemein an Alkoxy-carbonsäure-estern gezeigt werden konnte [50] – neben dem N,N'-Diacyl- und N-Monoacyl-Derivaten des Äthylendiamins nur einen kleineren Anteil an 2-Diäthoxymethyl- Δ^2 -imidazolin (XXXIII). Überschüssiges Äthylendiamin allein führt in 81 % Ausbeute zur N-Monoacyl-Verbindung, dem Diäthoxy-essigsäure-(β -aminoäthyl)-amid (XXXIV), das in Gegenwart von Calciumoxyd im Molverhältnis 1:3 bei 225 °C in 73-proz. Ausbeute zu XXXIII unter Abspaltung von Wasser cyclisiert werden kann. Auch gelingt es durch Erhöhung der Reaktions temperatur in einem Autoklaven (V4A-Stahl) auf 190 bis 200 °C direkt aus dem Ester die Verbindung XXXIII in 45 % Ausbeute zu erhalten.



[47] H. G. Mautner, J. org. Chemistry 26, 1914 (1961).

[48] W. E. Fidler u. H. C. S. Wood, J. chem. Soc. (London) 1956, 3311.

[49] H. Baganz u. K.-E. Krüger, Chem. Ber. 91, 806 (1958).

[50] Unveröffentlicht.

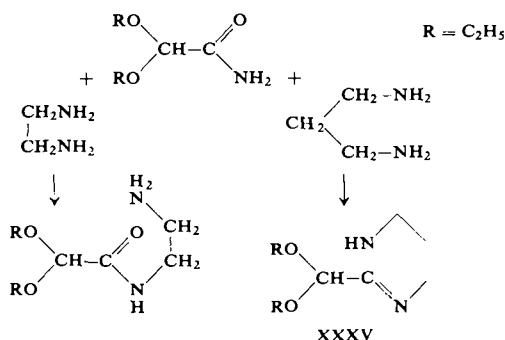
[51] G. Forssel, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 1846 (1891).

[52] H. Lehr u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 27, 489 (1944).

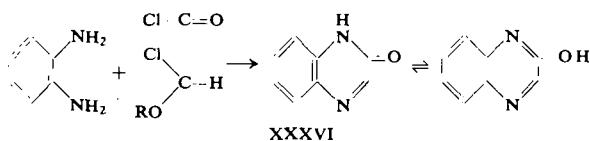
Der zu Grunde liegende Δ^2 -Imidazolin-2-aldehyd wurde als 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone näher charakterisiert.

Trimethylendiamin liefert sofort das 2-Diäthoxymethyl- Δ^2 -tetrahydropyrimidin (XXXV). Diese leichte Ringschlußtendenz zeigt sich auch bei der Umamidierung.

Während z. B. Diäthoxy-acetamid mit Äthylendiamin wiederum zunächst nur die N-Monoacyl-Verbindung gibt, tritt beim Trimethylendiamin sofort Ringschluß zum Δ^2 -Tetrahydropyrimidin ein.

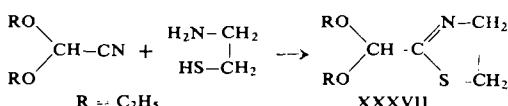


Während das Chlor-äthoxy-acetylchlorid selbst mit Äthylendiamin nicht zu definierten Reaktionsprodukten führt, bildet es bei der Umsetzung mit o-Phenylen-diamin 2-Hydroxy-chinoxalin (XXXVI) in 80-proz. Ausbeute.



Der Ringschluß verläuft also in diesem Falle schneller als die Alkoholyse der α -Halogenäther-Konfiguration und es entsteht kein 2-Diäthoxymethyl-benzimidazol.

Die nun leichte Zugänglichkeit des Diäthoxy-essigsäure-äthylesters ermöglicht über das Diäthoxy-acetonitril durch Umsetzung mit Cysteinamin die Darstellung von 2-Diäthoxymethyl- Δ^2 -thiazolin (XXXVII) [50].



VII. Toxizität und biologische Untersuchung der Chlorierungsprodukte des 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxyäthans

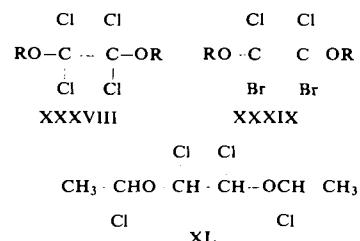
Die Toxizitätsbestimmungen wurden gemeinsam mit *W. Perkow, G.T. Lim und F. Meyer* [53] ausgeführt. Es wurden das 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthan und die Zwischenverbindungen, über die die Synthese des Hexaäthoxy-äthans [49] führt, mit dem Dichloräthan und Hexachloräthan in öliger Lösung bei intraperitonealer Applikation an weißen Mäusen getestet (s. Tabelle 1).

Von allen diesen Verbindungen ist das 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthan weitaus die giftigste Verbindung. Bemerkenswert ist, daß 1-Chlor-1,2-diäthoxy-äthen eine ausgesprochen hypnotische Wirkung besitzt, die auch bei der halben LD₅₀ noch festzustellen ist. Selbst die 1/10 LD₅₀ ist für kurze Zeit noch sedativ.

| Verbindung | LD ₅₀ |
|----------------------------------|------------------|
| 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthan | 205 |
| 1,2-Dichloräthan | 470 |
| 1-Chlor-1,2-diäthoxy-äthen | 460 |
| 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthenen | 1620 |
| 1,1,2,2-Tetrachlor- | |
| 1,2-diäthoxy-äthan | 1550 |
| Hexääthoxy-äthan | 4400 |
| Hexachlor-äthan | 4500 |

Tabelle 1. LD₅₀ in mg/kg

Nach *W. Stumpf* [21] besitzen alle Chloräther in der Dioxanreihe mit drei und vier Cl-Atomen in α -Stellung zum Äthersauerstoff eine ausgeprägt insektizide Wirkung. Im 1.1.2.2-Tetrachlor-1.2-diäthoxy-äthan (XXXVIII), 1.2-Dibrom-1.2-dichlor-1.2-diäthoxy-äthan (XXXIX) und 1.2-Dichlor-1.2-(α -chlor-äthoxy)-äthan (XL) liegt eine analoge Struktur vor, so daß eine biologische Prüfung dieser Verbindung notwendig erschien. (Für die Untersuchungen danken wir der Fa. Schering A.-G., Berlin, insbes. Dr. *Witzel* und Dr. *Asmis*).



Indessen wurde keinerlei ausgeprägte biozide Wirkung beobachtet. Somit dürfte die insektizide Wirkung nicht allein von der Anzahl der Cl-Atome in α -Stellung zum Äthersauerstoff abhängen. Während die Verbindungen mit den Gruppierungen

...-CCl₂-O-CClH- und -CCl₂-O-CCl₂...

in der Dioxan-Reihe stark insektizid wirksam sind, besitzen die Verbindungen mit den Gruppierungen

$$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$$
 und

in der aliphatischen Reihe keinerlei Wirkungen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemie und der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg sei an dieser Stelle für die Förderung dieser Arbeiten bestens gedankt. Ferner gilt unser Dank den Chemischen Werken Hüls A.-G., der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik A.-G., Ludwigshafen a. Rh. und den Farbenfabriken Bayer Leverkusen für die Überlassung von Chemikalien.

[53] Arzneimittel-Forsch. 11, 902 (1961).

Eingegangen am 29. November 1961 [A 180]