

Chlormethyl-dibenzyl-amin: Die durch Zugabe von 1.8 g *Chlor* in 35 ccm Tetrachlorkohlenstoff zu 10.0 g *Bis-dibenzylamino-methan* in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff erhaltenen, gelb gefärbten Kristalle wurden beim Erhitzen am Rückflußkühler farblos.

C₁₅H₁₆NCI (245.8) Ber. Cl 14.43 Gef. Cl 14.24

Aus *N,N'-Dimethyl-N,N'-dibenzyl-methylenediamin*¹¹⁾ wurde *Methyl-chlormethyl-benzyl-amin* zunächst als Öl erhalten, das bald in eine farblose Kristallmasse überging, die durch schwaches Erwärmen i. Vak. getrocknet wurde.

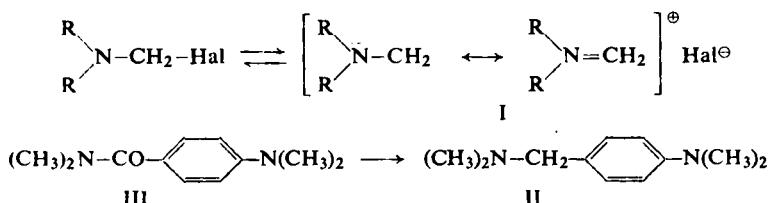
HORST BÖHME, EBERHARD MUNDLOS, WALTER LEHNERS und OTTO-ERICH HERBOTH

ÜBER UMSETZUNGEN α -HALOGENIERTER AMINE IN ANALOGIE ZU REAKTIONEN VON DIAZONIUMSALZEN

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 18. Juni 1957)

Aromatische Amino- oder Hydroxyverbindungen werden bei der Umsetzung mit α -halogenierten Aminen im Kern aminomethyliert. Aliphatische Diazoverbindungen reagieren mit α -halogenierten Aminen unter Bildung von β -halogenierten Aminen.

α -halogenierte Amine entstehen durch Spaltung von Bis-dialkylamino-methanen mit Chlor oder Bromcyan; sie sind auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens als resonanzstabilisierte Carbenium-Immonium-Salze (I) zu formulieren¹⁾. Die Betrachtung der Immonium-Grenzformel legte es nahe, nach Ähnlichkeiten im reaktiven Verhalten dieser Verbindungen mit den Diazoniumsalzen zu suchen. Wir setzten deshalb zunächst unsere Verbindungen mit aromatischen Hydroxy- oder Aminoverbindungen um, die eine kupplungsfähige freie Stelle im Molekül enthalten.



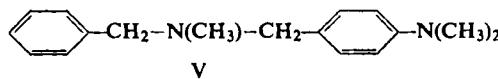
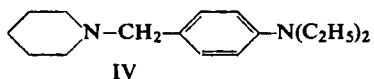
Dimethyl-chlormethyl-amin (I, R = CH₃, Hal = Cl) reagierte in Acetonitril oder Dimethylformamid mit Dimethylanilin-hydrochlorid unter Erwärmung und Abscheidung eines farblosen Dihydrochlorids, aus dem durch Lösen in Wasser und Zugabe von Lauge eine Base abgeschieden wurde, die in ihren Eigenschaften mit dem von

¹¹⁾ C. MANNICH und R. KUPHAL, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 322 [1912].

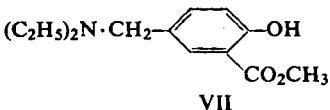
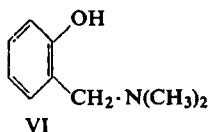
11) H. BÖHME, E. MUNDLOS und O.-E. HERBOTH, Chem. Ber. **90**, 2003 [1957], vorstehend.

J.C.DUFF und K.J.FURNES²⁾ auf anderem Wege gewonnenen Dimethyl-*p*-dimethylaminobenzyl-amin (II) übereinstimmte. Der einwandfreie Nachweis, daß Dimethyl-chlormethyl-amin und Dimethylanilin-hydrochlorid tatsächlich unter Kupplung in *p*-Stellung reagiert hatten, ließ sich dadurch erbringen, daß wir die gleiche Substanz auf einem zweiten, sehr durchsichtigen Wege gewinnen konnten, nämlich durch Reduktion von *p*-Dimethylamino-benzoësäure-dimethylamid³⁾ (III) mit Lithium-aluminiumhydrid. Die Identität der auf beiden Wegen erhaltenen Verbindungen ließ sich durch Mischprobe der beiden Dipikrate beweisen.

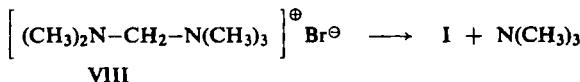
In analoger Weise konnten wir *N*-Brommethyl-piperidin mit Diäthylanilin-hydrochlorid zu Diäthylaminobenzyl-piperidin (IV) umsetzen und Methyl-chlormethylbenzyl-amin mit Dimethylanilin-hydrochlorid zu Methyl-benzyl-dimethylamino-benzyl-amin (V), wobei anzunehmen ist, daß auch in diesen beiden Fällen die Substitution in *p*-Stellung erfolgt ist.



Auch mit Phenolen bzw. ihren Natriumsalzen kann man α -halogenierte Amine kuppeln. Aus Natriumphenolat und Dimethyl-chlormethyl-amin in Dioxan entsteht z. B. 2-Dimethylaminomethyl-phenol (VI), das auch durch Mannich-Kondensation zugänglich ist⁴⁾. Salicylsäure-methylester reagiert in ähnlicher Weise mit Chlor-methyl-diäthyl-amin unter Bildung eines Diäthylaminomethyl-salicylsäureesters, dem wahrscheinlich die Struktur VII zukommt.



Die Kupplungsreaktion der α -halogenierten Amine mit aromatischen Verbindungen schien geeignet, diese Verbindungen auch bei solchen Umsetzungen nachzuweisen, bei denen bisher zwar ihr Auftreten als Zwischenprodukte angenommen worden war, der einwandfreie Beweis dafür aber noch ausstand. Dies gilt z. B. für den Zerfall monoquartärer Salze der Methylen-diaminreihe⁵. Es ließ sich nunmehr zeigen, daß beim Erwärmen von Trimethyl-dimethyl-aminomethyl-ammoniumbromid (VIII) mit zwei Moll. Dimethylanilin-hydrobromid in Acetonitril ein Gemisch der Hydrobromide von Trimethylamin und Dimethyl-*p*-dimethyl-aminobenzyl-amin (II) entsteht, wie dies zu erwarten ist, wenn das monoquartäre Salz VIII primär in Trimethylamin und Dimethyl-brommethyl-amin bzw. das resonanzstabilisierte Carbenium-Immoniumion (I, R = CH₃, Hal = Br) zerfällt.



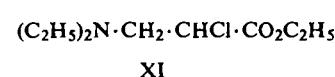
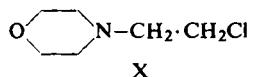
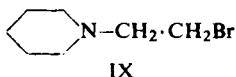
²⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 1163.

3) H. STAUDINGER und N. KON, Liebigs Ann. Chem. 384, 118 [1911].

⁴⁾ FARBENFABRIKEN BAYER, AG., Dtsch. Reichs-Pat. 92309; C. 1897 II, 509; J. DÉCOMBE, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 196, 866 [1933].

5) H. BÖHME und N. KREUTZKAMP, Naturwissenschaften 40, 340 [1953]; S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 [1953]; H. BÖHME und W. LEHNERS, Liebigs Ann. Chem. 595, 175 [1955].

In Analogie zur Reaktion der Diazoniumsalze verläuft schließlich auch die Umsetzung der α -halogenierten Amine mit aliphatischen Diazoverbindungen. Wie nach den Untersuchungen von R. HUISGEN und H. J. KOCH⁶⁾ zu vermuten war, beobachtet man die Einschiebung einer Methylengruppe und erhält β -halogenierte Amine. Mit Diazomethan entsteht z. B. aus *N*-Brommethyl-piperidin *N*-[β -Brom-äthyl]-piperidin (IX) und aus *N*-Chlormethyl-morpholin *N*-[β -Chlor-äthyl]-morpholin (X); aus Diäthyl-chlormethyl-amin und Diazoessigester entsteht α -Chlor- β -diäthylamino-propionsäure-äthylester (XI).



Auf andere Umsetzungen der α -halogenierten Amine werden wir demnächst eingehen.

Den FARBWERKEN HOECHST AG., und den FARBENFABRIKEN BAYER AG., sind wir für die Überlassung von Chemikalien zu großem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Dimethyl-p-dimethylaminobenzyl-amin (II)

1. Zu durch Spaltung von 14.4 g *Bis-dimethylamino-methan* mit 10.0 g *Chlor* in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff gewonnenem *Dimethyl-chlormethyl-amin* ließ man unter Rühren eine Lösung von 22.5 g *Dimethylanilin-hydrochlorid* in 60 g Acetonitril zutropfen. Unter Erwärmung bildete sich das Dihydrochlorid, das abgesaugt, i. Vak. bei 60–70° getrocknet und aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 172° (Zers.); Ausb. 25.0 g (71% d. Th.).

25 g Dihydrochlorid wurden in wäßr. Lösung mit überschüssiger 30-proz. Natronlauge zersetzt, die freie *Base II* in Äther aufgenommen, über Natriumhydroxyd getrocknet und fraktioniert. Sdp.₁₁ 134°, n_D^{20} 1.5427 in Übereinstimmung mit Literaturangaben²⁾. Ausb. 9.4 g (53% d. Th.).

$C_{11}H_{18}N_2$ (178.3) Ber. C 74.10 H 10.18 N 15.72 Gef. C 73.87 H 10.34 N 15.56

Dipikrat: In methanol. Lösung dargestellt, Schmp. 154° (sintert ab 146°).

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot 2C_6H_3O_7N_3$ (636.5) Ber. C 43.40 H 3.80 Gef. C 43.34 H 3.75

Brommethylyat von II: Aus 2.0 g *II* und 1.2 g *Methylbromid* unter lebhafter Erwärmung. Farbloses Salz, Schmp. 113° (aus Äthanol/Äther), Ausb. 2.5 g (92% d. Th.).

$C_{12}H_{21}N_2Br$ (273.2) Ber. C 52.80 H 7.74 N 10.25 Br 29.25

Gef. C 52.78 H 7.71 N 10.03 Br 29.36

2. 11 g *p-Dimethylamino-benzoësäure-dimethylamid*³⁾, in 200 ccm Äther gelöst, wurden unter Rühren tropfenweise zu 2.0 g Lithiumaluminiumhydrid unter 100 ccm Äther zugegeben, das Reaktionsgemisch noch 2 Stdn. im Sieden gehalten, dann Wasser zugesetzt, mit überschüss. Natronlauge versetzt, getrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert. Sdp.₁₁ 134°, n_D^{20} 1.5422, Ausb. 4.1 g (40% d. Th.).

$C_{11}H_{18}N_2$ (178.3) Ber. C 74.10 H 10.18 N 15.72 Gef. C 73.80 H 10.00 N 15.38

Dipikrat: Aus methanol. Lösung, Schmp. und Misch-Schmp. 154° (sintert ab 146°).

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 591, 200 [1955].

Dihydrobromid: 0.5 g der Base II wurden mit 1.0 g wäßriger 48-proz. Bromwasserstofflösung in methanol. Lösung umgesetzt. Schmp. 222°, Ausb. 0.7 g (73% d. Th.).

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot 2HBr$ (340.1) Ber. C 38.84 H 5.93 N 8.24 Br 46.99
Gef. C 38.83 H 6.05 N 7.83 Br 47.30

3. 6.0 g *Trimethyl-dimethylaminomethyl-ammoniumbromid* (VIII)⁵⁾ wurden mit 12.0 g *Dimethylanilin-hydrobromid*, in 50 ccm wasserfreiem Acetonitril gelöst, schwach erwärmt, bis Lösung eingetreten war. Am nächsten Tag wurde in 200 ccm Äther gegossen und das ausfallende Salzgemisch abgesaugt.

Der größere Teil des letzteren wurde in wenig Wasser gelöst, überschüssige Natronlauge zugefügt und flüchtiges Amin mit Stickstoff in Äther übergetrieben, der durch Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt war. Durch Versetzen der äther. Lösung mit ω -*Bromacetophenon* wurde *Trimethyl-phenacyl-ammoniumbromid* vom Schmp. und Misch-Schmp. 207⁶⁾ erhalten. Aus der zurückgebliebenen alkalischen Lösung wurde mit Äther die Base II extrahiert, Sdp.₁₁ 134°, n_D^{20} 1.5429, Dipikrat Schmp. und Misch-Schmp. 154° (sintert ab 146°).

Der zweite Teil des Salzgemisches wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol getrennt und das *Dihydrobromid* von II vom Schmp. 222° isoliert.

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot 2HBr$ (340.1) Ber. C 38.84 H 5.93 N 8.24 Br 46.99
Gef. C 38.88 H 6.31 N 8.28 Br 46.92

Dimethyl-p-diäthylaminobenzyl-amin: Aus 6.8 g *Dimethyl-chlormethyl-amin* und 13.5 g *Diäthylanilin-hydrochlorid* in 100 ccm Acetonitril schieden sich unter lebhafter Erwärmung 16.0 g (79% d. Th.) des Dihydrochlorids ab. 12.0 g davon wurden in die farblose Base übergeführt, Sdp.₇ 128°, Ausb. 7.2 g (81% d. Th.).

$C_{13}H_{22}N_2$ (206.3) Ber. C 75.67 H 10.75 N 13.58 Gef. C 75.33 H 10.87 N 13.33

*Trimethyl-p-diäthylaminobenzyl-ammoniumjodid*²⁾: Aus 1.45 g Base, wie vorstehend bereitet, und 1.0 g *Methyljodid*, in 25 ccm Äther gelöst. Farblose Kristalle, Schmp. 155° (aus Äthanol/Äther), Ausb. 2.2 g (90% d. Th.).

$C_{14}H_{25}N_2J$ (348.3) Ber. C 48.28 H 7.24 N 8.04 J 36.44
Gef. C 48.18 H 7.32 N 8.09 J 36.89

N-[p-Diäthylamino-benzyl]-piperidin (IV): Das durch Einwirkung von 2.3 g *Bromcyan* auf 4.0 g *Dipiperidino-methan* in absolut. Äther erhaltene *N-Brommethyl-piperidin* wird zu einer Lösung von 4.0 g *Diäthylanilin-hydrochlorid* in 50 ccm Acetonitril gegeben. Die sich ausscheidenden Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 186 bis 187°, Ausb. 5.9 g (74% d. Th.).

$C_{16}H_{26}N_2 \cdot HCl \cdot HBr$ (363.8) Ber. C 52.82 H 7.76 N 7.69 Hal 31.72
Gef. C 52.72 H 7.91 N 7.67 Hal 31.93

Durch Zugabe überschüssiger Natronlauge zur wäßrigen Lösung des Dihalogenids wird die farblose Base erhalten. Sdp.₁₂ 185°.

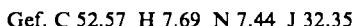
$C_{16}H_{26}N_2$ (246.4) Ber. C 78.00 H 10.64 N 11.37 Gef. C 78.27 H 10.69 N 11.63

Dihydrochlorid: Aus der äther. Lösung der Base mit Chlorwasserstoff, Schmp. 230° (aus Methanol/Äther).

$C_{16}H_{26}N_2 \cdot 2HCl$ (319.3) Ber. C 60.18 H 8.84 N 8.77 Cl 22.21
Gef. C 60.21 H 8.91 N 8.90 Cl 22.07

⁷⁾ E. SCHMIDT und H. RUMPEL, Arch. Pharmaz. 237, 222 [1899].

Jodmethylat von IV: Aus 1.75 g der Base *IV* mit 1.0 g *Methyljodid*, in 25 ccm Äther gelöst. Farblose Kristalle, Schmp. 151° (aus Methanol/Äther). Ausb. 2.5 g (90% d. Th.).



Methyl-benzyl-p-dimethylaminobenzyl-amin (V): Zu aus 17.0 g *N,N'-Dimethyl-N,N'-dibenzyl-methylenediamin*⁸⁾ und 4.7 g *Chlor* in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff gewonnenem *Methyl-chlormethyl-benzyl-amin* wurden unter Röhren 10.6 g *Dimethylanilin-hydrochlorid* in 50 ccm Acetonitril gegeben. Das nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad ausfallende Dihydrochlorid wurde in Wasser gelöst, die *Base V* durch Zugabe überschüss. Natronlauge freigesetzt, in Äther aufgenommen und bei 10⁻² Torr aus einem Luftbad von 110–120° destilliert. n_D^{20} 1.5812, Ausb. 8.0 g (47% d. Th.).

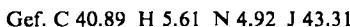
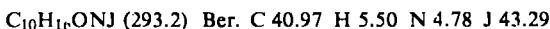


2-Dimethylaminomethyl-phenol (VI): 9.0 g *Phenol* wurden in Dioxan gelöst, die Lösung mit 2.0 g Natrium versetzt und anschließend 9.0 g *Dimethyl-chlormethyl-amin* zugesetzt. Nach 5stdg. Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluß wurde abfiltriert und nach Abdampfen des Lösungsmittels fraktioniert. Die zwischen 95 und 100° bei 12 Torr übergehende Fraktion lieferte nach erneuter Destillation 5.1 g *VI* (35% d. Th.) vom Sdp.₁ 63°.

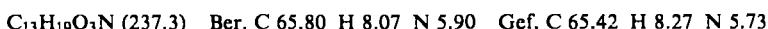
*Pikrat*⁹⁾: Schmp. 153° (aus Methanol/Äther).



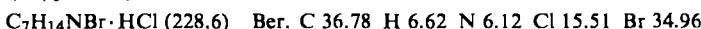
*Jodmethylat von VI*¹⁰⁾: Farblose Nadeln, Schmp. 170° (aus Äthanol/Äther).



Diäthylaminomethyl-salicylsäure-methylester (VII): Das durch Einwirkung von 3.1 g *Chlor* auf 7.0 g *Bis-diäthylamino-methan* erhaltenen *Chlormethyl-diäthyl-amin* wird mit dem aus 20.0 g *Salicylsäure-methylester* und 3.0 g Natrium erhaltenen Salz in 100 ccm absol. Dioxan 1/2 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird von ausgeschiedenem Natriumchlorid abgesaugt, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst. Die saure Lösung wird neutralisiert und ausgeäthert. 4.3 g (40% d. Th.) eines gelblichen Öls, das bei 10⁻² Torr aus einem Luftbad von 80–100° destilliert wurde und durch eine intensiv dunkelrote Eisenchlorid-Reaktion charakterisiert ist.



N-/β-Brom-äthyl/-piperidin (IX): Zu dem aus 5.0 g *Dipiperidino-methan* und 2.9 g *Bromcyan* erhaltenen *Brommethyl-piperidin* wurde eine über Natrium getrocknete, äther. *Diazomethan*-Lösung langsam zugefügt, wobei sich Stickstoff entwickelte und das Salz in Lösung ging. Nach Absaugen des Äthers hinterblieb eine farblose Flüssigkeit, die nicht ohne jede Zersetzung destillierbar war. Deshalb wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung das Hydrochlorid dargestellt. Farblose Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 228°, Ausb. 5.0 g (80% d. Th.).



N-[β-Chlor-äthyl]-morpholin (X): Zu durch Chlorolyse von 7.5 g *Dimorpholino-methan* erhaltenem *Chlormethyl-morpholin* wurde eine Lösung von 3.5 g *Diazomethan* in absol.

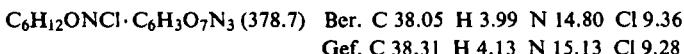
⁸⁾ C. MANNICH und R. KUPHAL, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 322 [1912].

⁹⁾ A. MADINAVEITA, An. Real. Soc. españ. Física Quím. **19**, 259 [1921]; C. 1923 III, 915.

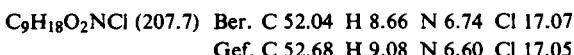
¹⁰⁾ E. STEDMAN, J. chem. Soc. [London] **1927**, 1904.

¹¹⁾ J. P. MASON und H. W. BLOCK, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1446 [1940].

Äther gegeben, wobei sich das Salz unter Stickstoffentwicklung löste. Die nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibenden 3.4 g (56% d. Th.) der *Base X* wurden in benzol. Lösung in das Pikrat¹¹⁾ übergeführt, Schmp. 128° (aus Benzol).



α-Chlor-β-diäthylamino-propionsäure-äthylester (XI): Zu dem durch Chlorolyse von 11.2 g *Bis-diäthylamino-methan* erhaltenen *Chlormethyl-diäthyl-amin* wurde unter Außenkühlung mit Leitungswasser portionsweise eine absolut. äther. Lösung von *Diazoessigester* im Überschuß gegeben, bis fast alles in Lösung gegangen war. In die äther. Lösung wurde zur Zersetzung überschüssiger Diazoverbindung Chlorwasserstoff eingeleitet, dann Wasser zugefügt und getrennt. Aus der wäßr. Phase wurde die Base durch Zugabe von Natronlauge freigesetzt, in Äther aufgenommen und getrocknet. Farbloses, stechend riechendes und sich bald unter Verfärbung zersetzendes Öl, das sich bei 10–11 Torr aus einem Luftbad von 42–48° destillieren läßt. Ausb. 5.1 g (35% d. Th.).



HORST BÖHME und ECKHART BOLL

ÜBER UMSETZUNGEN ALIPHATISCHER DIAZOVERBINDUNGEN MIT HALOGENADDITIONSPRODUKTEN VON THIOÄTHERN

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 18. Juni 1957)

Thioäther-Brom-Additionsprodukte reagieren mit Diazomethan unter Bildung von Brommethyl-dialkyl-sulfoniumbromiden. Bei der Umsetzung mit Diazoessigester entstehen hingegen ditertiäre Sulfoniumsalze der Dimercapto-methan-Reihe, die sich andererseits auch durch Reaktion von Thioäthern mit Dibromessigester darstellen lassen.

Leitfähigkeitsmessungen und eine Reihe chemischer Reaktionen sprechen dafür, daß die Halogenadditionsprodukte von Thioäthern salzartig gebaut sind¹⁾. Es schien damit möglich, sie in ähnlicher Weise wie sekundäre Oxonium- oder Sulfoniumsalze mit aliphatischen Diazoverbindungen umzusetzen²⁾. Tatsächlich reagiert Dimethylsulfid-dibromid (I, R=CH₃) bei –30° lebhaft mit Diazomethan, und es läßt sich ein Sulfoniumsalz isolieren, dessen Analyse und sonstiges Verhalten auf Dimethylbrommethyl-sulfoniumbromid (III, R=CH₃) hindeutet; für diese Konstitution spricht, daß sich nur die Hälfte des nach der Elementaranalyse vorhandenen Broms in wäßriger Lösung als Bromion bestimmen läßt. Die Ausbeute an III beträgt allerdings nur etwa

¹⁾ H. BÖHME und E. BOLL, Z. anorg. allg. Chem. **290**, 17 [1957].

²⁾ F. KLAGES und H. MEURESCH, Chem. Ber. **85**, 863 [1952]; F. KLAGES und A. GLEISSNER, Angew. Chem. **68**, 705 [1956].