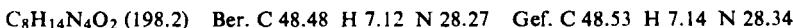


Aus der abfiltrierten Lösung wurden nach Umkristallisieren der Substanz aus Wasser 391 mg (97% d. Th.) farbl. Blättchen vom Zers.-P. 176° erhalten, identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]- γ , γ -dimethyl-buttersäure: 5.3 g 2-Methyl-4-isobutyl-oxazolon-(5)¹³⁾ wurden mit 21 ccm 2 m Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform übergossen, 10 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und dann, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 2.2 g (32% d. Th.) farbl. Spieße (aus Wasser) vom Schmp. 127° (Zers.).



HORST BÖHME und HORST ELLENBERG

Über α -halogenierte Amine, VII¹⁾

Über die Spaltung von α -Dialkylamino-äthern mit Halogenwasserstoffen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 30. Juni 1959)

Durch Umsetzung von α -Dialkylamino-äthern und überschüssigem Halogenwasserstoff in indifferenten Lösungsmitteln erhält man α -halogenierte Amine in guten Ausbeuten.

Aminale, die aus Aldehyden und sekundären Aminen unter Wasseraustritt entstehenden Diaminomethanderivate, zerfallen bei der Einwirkung von Halogenwasserstoffen in Dialkyl-ammoniumhalogenide und α -halogenierte Amine²⁾. Ähnlich werden Acetale durch Chlorwasserstoff unter Bildung α -halogenierter Äther gespalten³⁾. Wir untersuchten deshalb die Einwirkung von Halogenwasserstoff auf α -Dialkylamino-äther, die zwischen den Acetalen und Aminalen stehen, und deren einfachste Vertreter durch Kondensation von Formaldehyd, sekundären Aminen und Alkoholen in Gegenwart wasserentziehender Mittel, wie Kaliumcarbonat, leicht zugänglich sind⁴⁾.

Einzelne Vertreter der in erster Phase bei dieser Umsetzung entstehenden Ammoniumsalze der Aminoäther wurden bereits durch Einwirkung äquimolarer Mengen Halogenwasserstoff auf Aminoäther in ätherischer Lösung als farblose, bei Feuchtigkeitssausschluß beständige Kristalle gewonnen⁵⁾. Aus Diäthylaminomethyl-äthyl-äther

¹⁾ VI. Mitteil.: H. BÖHME, H. ELLENBERG, O.-E. HERBOTH und W. LEHNERS, Chem. Ber. 92, 1608 [1959].

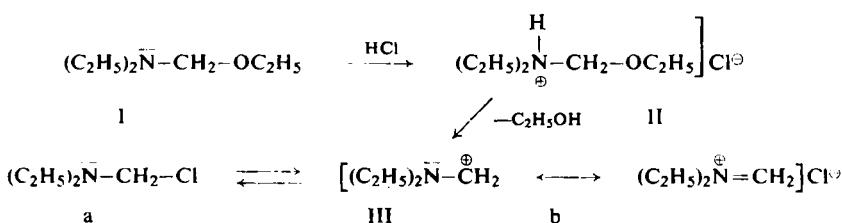
²⁾ H. BÖHME und W. LEHNERS, Dtsch. Bundes-Pat. 1012304 der FARBWERKE HOECHST AG. v. 3. 8. 1955 (C. 1958, 558); H. BÖHME, W. LEHNERS und G. KEITZER, Chem. Ber. 91, 340 [1958].

³⁾ H. BÖHME, H. FISCHER und R. FRANK, Liebigs Ann. Chem. 563, 54 [1949].

⁴⁾ C. M. MCLEOD und G. M. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1921, 1470; T. D. STEWART und W. E. BRADLEY, J. Amer. chem. Soc. 54, 4172 [1932].

⁵⁾ H. BÖHME und N. KREUTZKAMP, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 [1953].

(I) erhielten wir auf diese Weise das Hydrochlorid II⁶⁾. Führten wir die Umsetzung hingegen mit überschüssigem Halogenwasserstoff durch, so schieden sich nicht Kristalle, sondern ölige Tröpfchen am Boden des Gefäßes ab. Verdampften wir die überstehende ätherische Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß und erhitzten den Rückstand zur Entfernung flüchtiger Anteile bei 12 Torr bis auf 80°, so war keine Zersetzung festzustellen; beim Abkühlen erstarrte der Kolbeninhalt vielmehr zu einer gelbbraunen Kristallmasse, die sich aus Acetonitril umkristallisieren ließ. Die Analyse zeigte, daß die farblosen Blättchen aus Chlormethyl-diäthylamin (III) bestanden, das in bisher nicht erreichter Reinheit und einer Ausbeute von 87% d. Th. isoliert worden war und in analoger Weise und gleicher Ausbeute auch durch Spaltung von Diäthylaminomethyl-butyl-äther darstellbar ist⁷⁾.



Aus Piperidinomethyl-äthyl-äther gewannen wir analog *N*-Chlormethyl-piperidin (IV) als farbloses, mikrokristallines Pulver, während das bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff auf [Di-n-butyl-aminomethyl]-n-butyl-äther entstehende Chlormethyl-di-n-butyl-amin (V) ein schwach gelb gefärbtes Öl ist, das auch durch Erhitzen im Hochvakuum nicht völlig von Chlorwasserstoff zu befreien war. Den bisher nicht beschriebenen [Methyl-benzyl-aminomethyl]-äthyl-äther gewannen wir aus Methyl-benzyl-amin, Paraformaldehyd und Äthanol; er wurde mit Chlorwasserstoff gespalten, und wir erhielten farblose, würfelförmige Kristalle von Methyl-chlormethyl-benzylamin (VI).

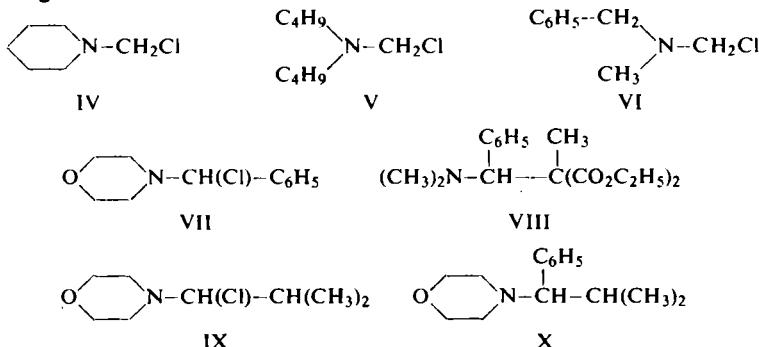
Die Chlorwasserstoffspaltung ließ sich auch bei α -Dialkylaminomethyl-äthern durchführen, die am α -Kohlenstoffatom außerdem noch durch einen Alkyl- oder Arylrest substituiert sind; derartige Abkömmlinge des Benzaldehyds sind vor einigen Jahren erstmals von A. TH. STEWART JR. und C. R. HAUSER⁸⁾ beschrieben worden. Der aus Benzaldehyd, Morpholin und n-Butanol erhaltene α -Aminoäther wurde, in Acetonitril gelöst, mit Chlorwasserstoff gespalten; nach dem Umkristallisieren erhielten wir farblose Kristalle von *N*-[α -Chlor-benzyl]-morpholin (VII). Auch die ent-

⁶⁾ Das von T. D. STEWART und J. G. ASTON, J. Amer. chem. Soc. 48, 1642 [1926], beschriebene Produkt dürfte nach Gewinnungsweise und Halogenbestimmung durch 25–30% Diäthylamin-hydrochlorid verunreinigt gewesen sein.

⁷⁾ T. D. STEWART und W. E. BRADLEY, l.c.⁴⁾, haben erstmals postuliert, daß bei der Spaltung von Dialkylaminomethyl-äthern mit Protonen neben Alkohol Dialkylimmonium-salze austreten. Es gelang ihnen – allerdings nur einmal und nicht reproduzierbar – durch Hydrolyse von Diäthylaminomethyl-isobutyl-äther mit währ. *n* HCl und Eindampfen der Lösung i. Vak. über Calciumchlorid ein salzartiges Produkt zu isolieren, dessen Analyse auf ein Hexahydrat $[\text{CH}_2=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^\oplus \text{Cl}^\ominus \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ stimmte. Daß diese Formulierung nicht zutreffend sein kann, zeigt eindeutig die Tatsache, daß die von uns isolierten, analysenreinen Verbindungen dieses Typs in währiger Lösung sofort vollständig hydrolysiert werden.

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 1098 [1955].

sprechenden Abkömmlinge des Dimethylamins, Diäthylamins oder Piperidins ließen sich darstellen, neigten allerdings nicht zur Kristallisation, so daß ihre Reinigung Schwierigkeiten machte. Das Dimethylaminderivat wurde mit Natrium-methylmalonsäure-diäthylester in Acetonitril umgesetzt und lieferte, wie wir dies früher analog für andere α -halogenierte Amine beschrieben haben⁹⁾, Dimethylaminobenzyl-methylmalonsäure-diäthylester (VIII) als im Hochvakuum unzersetztes destillierbares Öl. Wir konnten schließlich auch entsprechende aliphatisch substituierte Amino-äther darstellen, z. B. aus Isobutyraldehyd, n-Butanol und Piperidin oder Morpholin, wobei sich Calciumhydroxyd als Kondensationsmittel bewährte. Allerdings sind diese Verbindungen nur wenig beständig und zerfallen an der Luft schnell. Die Spaltung mit Chlorwasserstoff führte aber auch hier zum Erfolg und erlaubte beispielsweise die Isolierung von *N*-[α -Chlor-isobutyl]-morpholin (IX) in farblosen Kristallen, die mit Phenyllithium unter Bildung von *N*-[α -Isopropyl-benzyl]-morpholin (X) reagierten.



Durch Darstellung von *N*-Brommethyl-piperidin und *N*-Jodmethyl-piperidin wurde schließlich gezeigt, daß erwartungsgemäß auch andere Halogenwasserstoffe in gleicher Weise zur Spaltung von α -Dialkylamino-äthern verwandt werden können.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für finanzielle Unterstützung, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG. und den FARBWERKEN HOECHST AG. für großzügige Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Chlormethyl-diäthyl-amin (III): Einer Lösung von 7.0 g *Chlorwasserstoff* in 40 ccm absol. Äther ließ man bei -15° unter Rühren ein Gemisch von 9.0 g *Diäthylaminomethyl-äthyl-äther* und 40 ccm Äther zutropfen. Im Verlauf der Zugabe schieden sich ölige Tröpfchen ab, die sich am Boden des Gefäßes sammelten. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde i. Vak. eingeeigt und der hinterbleibende, ölige, schwach gelb gefärbte Rückstand 1 Stde. bei $80^\circ/11$ Torr erhitzt. Nach dem Erkalten erhielt man III in quantitativer Ausbeute als leicht gelb gefärbte, durchkristallisierte Masse. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril wurden 7.3 g (87% d. Th.) farbloses Blättchen von schwach settigem Glanz gewonnen, die bei der Berührung mit feuchter Luft zu einer farblosen, neutral reagierenden Masse zerflossen. Unter trocknem Stickstoff sind die Kristalle unbegrenzt haltbar.

⁹⁾ H. BÖHME, E. MUNDLOS und G. KEITZER, Chem. Ber. 91, 656 [1958].

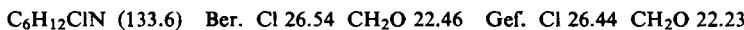
Zur Analyse wurde die Substanz in 25 ccm Wasser eingewogen, durch Umschwenken gelöst, im Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt und in aliquoten Teilen Aldehyd nach der Oxim-Methode sowie Chlorionen nach VOLHARD titriert.



Diäthylaminomethyl-äthyl-äther-hydrochlorid (II): 3.0 g zuvor über Natrium destillierten *Diäthylaminomethyl-äthyl-äther* in 40 ccm absol. Äther versetzte man in geschlossener Apparatur unter Röhren und Kühlen mit Eis/Kochsalz tropfenweise mit 0.835 g *HCl* in 40 ccm Äther. Das ausgefallene, farblose Salz wurde abfiltriert, mehrmals mit absol. Äther gewaschen und i. Vak. bei Raumtemp. getrocknet; *II* ist, unter trocknem Stickstoff aufbewahrt, beständig, an der Luft zerfließt es schnell zu einer neutral reagierenden Flüssigkeit, wobei Formaldehyd-Geruch auftaucht.



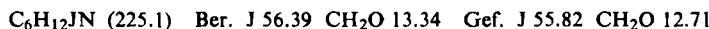
N-Chlormethyl-piperidin (IV): Ein Gemisch von 4.0 g *Piperidinomethyl-äthyl-äther* und 30 ccm Äther gab man tropfenweise zu 3.1 g *HCl* in 60 ccm Äther, saugte das Lösungsmittel ab und erhitzte den Rückstand 2 Stdn. bei 12 Torr/80°. Das in quantitativer Ausbeute erhaltenen *IV* wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Weißes, mikrokristallines Pulver, das an der Luft langsam unter Formaldehydentwicklung zu einer neutral reagierenden Flüssigkeit zerfließt.



*N-Brommethyl-piperidin*¹⁰⁾: Eine Lösung von 6.0 g *Piperidinomethyl-äthyl-äther* in 20 ccm absol. Äther gab man unter Kühlung mit Eiswasser tropfenweise zu einer Lösung von 10 g *Bromwasserstoff* in 50 ccm absol. Äther, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel, der abgesaugt und 3 Stdn. i. Wasserstrahlvak. auf 80° erhitzt wurde. Ausb. 6.5 g (87% d. Th.) farbloser Kristalle (aus Acetonitril).



*N-Jodmethyl-piperidin*¹⁰⁾: In eine Lösung von 6.0 g *Piperidinomethyl-äthyl-äther* in 50 ccm Chloroform wurde unter Kühlung mit Eiswasser Jodwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet und die klare, gelbliche Lösung anschließend i. Vak. bei 30–40° eingeengt. Steigerte man die Temperatur, so erstarrte der Rückstand bei etwa 60° zu einem gelblichen Kristallbrei, schmolz aber bei etwa 80° wieder zu einer viskosen, braunen Flüssigkeit zusammen. Es wurde Chloroform oder Methylenechlorid zugefügt, anschließend wieder zur Trockne eingedampft und durch mehrfaches Wiederholen dieser Operation die letzten Reste von Äthanol entfernt; bei anschließendem mehrstündigem Erhitzen auf 80°/15 Torr erstarrte die Masse, Ausb. 7.8 g (82% d. Th.) gelblicher Kristalle, löslich in Methylenechlorid, Chloroform, Äther und Acetonitril.



Chlormethyl-di-n-butyl-amin (V): Ein Gemisch von 7.0 g *[Di-n-butyl-aminomethyl]-n-butyl-äther* und 20 ccm Äther gab man unter guter Kühlung tropfenweise zu 3.6 g *HCl* in 30 ccm Äther, engte die klare Lösung i. Vak. ein und erhitzte den flüssigen Rückstand 2 Stdn. bei 80°/14 Torr und 1 Stde. bei 0.1 Torr/40°. *V* ist ein schwach gelb gefärbtes Öl.



[Methyl-benzyl-aminomethyl]-äthyl-äther: In ein Gemisch von 24.2 g *Methyl-benzyl-amin* und 15 g absol. Äthanol wurden unter Röhren und Kühlen 6.0 g *Paraformaldehyd* eingetragen. Nachdem 2 Stdn. unter Kühlung und dann noch 10 Stdn. bei Raumtemp. gerührt worden

¹⁰⁾ Versuche von cand. chem. SIEGFRIED EBEL.

war, hatte sich der Formaldehyd weitgehend umgesetzt. Nach Zugabe von frisch geglühtem Kaliumcarbonat blieb das Ganze unter häufigerem Schütteln noch 24 Stdn. stehen, dann wurde filtriert und fraktioniert. Farbloses Öl, Sdp._{0.2} 63°, n_D^{25} 1.4905, Ausb. 17.0 g (48% d. Th.).

$C_{11}H_{17}NO$ (179.3) Ber. C 73.70 H 9.56 CH_2O 16.72 Gef. C 74.01 H 9.75 CH_2O 16.87

Methyl-chlormethyl-benzyl-amin (VI): Aus äther. Lösungen von 6.0 g des vorbeschriebenen Aminoäthers und 3.6 g HCl wurde ein sich in zwei Schichten trennendes Gemisch erhalten, das nach Einengen bei 80°/11 Torr in quantitativer Ausbeute VI lieferte. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril wurden 2.6 g (46% d. Th.) farblose, würselförmige Kristalle erhalten, die an feuchter Luft allmählich zerflossen.

$C_9H_{12}ClN$ (169.6) Ber. Cl 20.91 CH_2O 17.69 Gef. Cl 20.52 CH_2O 17.37

N-[α -Chlor-benzyl]-morpholin (VII): Das Gemisch von 10.0 g [α -Morpholino-benzyl]-*n*-butyl-äther⁸⁾ mit 20 ccm Acetonitril gab man unter Kühlung mit Eis/Kochsalz tropfenweise zu 45 ccm einer gesätt. Lösung von HCl in Acetonitril und engte die klare Lösung i. Vak. zur Kristallisation ein; VII blieb in quantitativer Ausbeute als blaßgelber Rückstand, der 1 Stde. bei 40°/0.02 Torr belassen wurde. Farblose Kristalle (aus Acetonitril).

$C_{11}H_{14}ClNO$ (211.7) Ber. Cl 16.76 C_6H_5CHO 50.12 Gef. Cl 17.13 C_6H_5CHO 47.77

[α -Dimethylamino-benzyl]-methylmalonsäure-diäthylester (VIII): 14.0 g Dimethylamino-benzyl-butyl-äther in 30 ccm absol. Äther wurden unter Schütteln und Kühlen mit Eis/Kochsalz zu 70 ccm einer gesättigten äther. Lösung von HCl tropfenweise zugefügt. Es wurde bei Raumtemp./12 Torr eingeengt, zunächst 1/2 Stde. auf 40°/12 Torr und dann noch 1 Stde. auf 45°/0.5 Torr erhitzt. Der ölige Rückstand wurde nach dem Abkühlen mit einer Lösung von 28 g Natrium-methylmalonsäure-diäthylester in 120 ccm absol. Äther versetzt, wobei unter Erwärmung Reaktion eintrat. Es wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid abgesaugt, i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit Äther extrahiert. Nach erneutem Einengen wurde mit eiskalter 6*n* HCl aufgenommen, ausgeäthert, die vereinigten wäßrigen Lösungen unter Eiskühlung alkalisch gemacht, die Base in Äther aufgenommen, getrocknet und fraktioniert. Unter teilweiser Zersetzung gingen aus einem Luftbad von 102–105° bei 0.02 Torr 2.6 g (13% d. Th.) VIII über.

$C_{17}H_{25}NO_4$ (307.4) Ber. C 66.42 H 8.19 N 4.55 Gef. C 66.07 H 8.25 N 4.63

*(α -Morpholino-isobutyl)-*n*-butyl-äther:* Zu 30 g Calciumoxyd und 30 g wasserfreiem Kaliumcarbonat, die fein gepulvert mit einer Mischung von 60 g Morpholin und 188 g *n*-Butanol angeschlämmt waren, wurden 49 g Isobutyraldehyd portionsweise ohne Kühlung gegeben und anschließend noch 5 Stdn. unter Röhren auf 80° erhitzt. Die überstehende, gelbliche Flüssigkeit wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und i. Vak. bei 60–70° eingeengt. Der Rückstand destilliert bei 0.05 Torr zwischen 68 und 69° als farbloses Öl, das sich beim Stehenlassen an der Luft allmählich zersetzt; n_D^{20} 1.4480, Ausb. 29 g (20% d. Th.).

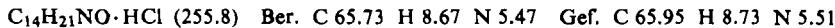
$C_{12}H_{25}NO_2$ (215.3) Ber. C 66.93 H 11.70 N 6.50 Gef. C 66.77 H 11.67 N 6.51

N-[α -Chlor-isobutyl]-morpholin (IX): Aus einer Lösung von 10.0 g des vorstehend beschriebenen Aminoäthers in 10 ccm Acetonitril und 40 ccm mit HCl gesätt. Acetonitril wurde nach dem Einengen bei 40°/12 Torr und Trocknen bei 30°/0.05 Torr ein krist. Rückstand in quantitativer Ausbeute erhalten. Nach verlustreicher Umkristallisieren aus Acetonitril farblose Kristalle mit schwach fettigem Glanz.

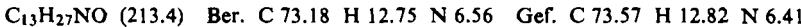
$C_8H_{16}ClNO$ (177.7) Ber. Cl 19.96 C_3H_7CHO 40.57 Gef. Cl 20.36 C_3H_7CHO 37.98

N-[α -Isopropyl-benzyl]-morpholin (X): Wie vorstehend erhaltenes IX wurde in äther. Anschlämung tropfenweise mit einer äther. Lösung von überschüss. Phenyllithium versetzt und anschließend 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eiswasser

zugefügt, ausgeäthert und zur Entfernung von Biphenyl mit verd. Säure ausgeschüttet, die Base wieder in Freiheit gesetzt, erneut ausgeäthert und nach dem Trocknen fraktioniert. Farbloses Öl, das aus einem Luftbad von 90–97° bei 0.02 Torr destillierte und sich mit HCl in äther. Lösung ins *Hydrochlorid* überführen ließ, Schmp. 239–241° (aus Isopropylalkohol).



[α-Piperidino-isobutyl]-n-butyl-äther wurde analog durch Kondensation von 100 g *n*-Butanol, 31 g *Piperidin* und 26 g *Isobutyraldehyd* in Gegenwart von je 30 g Calciumoxyd und Kaliumcarbonat gewonnen als wenig beständige, farblose Flüssigkeit, die an der Luft zerfällt, wobei der Geruch von Isobutyraldehyd auftritt. Sdp.₁₂ 110–111°, n_{D}^{20} 1.4482, Ausb. 21.0 g (29% d. Th.).



Durch Spaltung mit HCl in Acetonitril entstand daraus *N-[α-Chlor-isobutyl]-piperidin* als gelbbrauner, kristalliner Rückstand, dessen Reinigung durch Umkristallisieren Schwierigkeiten machte.

GERT KÖBRICH

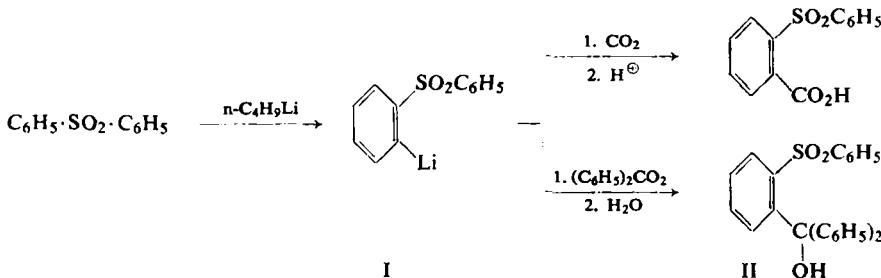
o-Dibenzolsulfonyl-benzol

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 3. Juli 1959)

Eine einfache Synthese von *o*-Dibenzolsulfonyl-benzol wird beschrieben und ein Weg zur Darstellung *o*-substituierter Diphenylsulfone gezeigt.

Die geringe Reaktionsbereitschaft von Diarylsulfonen gegenüber nucleophilen Reagenzien¹⁾ wird im allgemeinen nur durch Nitrogruppen in *o*- und *p*-Stellung genügend gesteigert²⁾. Für die Untersuchung, inwieweit die Reaktivität dieser Verbindungsklasse durch eine zweite — benachbarte — Sulfonylgruppe erhöht wird, schien das *o*-Dibenzolsulfonyl-benzol (III) geeignet, welches bisher nicht beschrieben wurde.



¹⁾ Übersicht: A. SCHÖBERL und A. WAGNER in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., S. 243, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1955.

²⁾ G. LEANDRI und A. TUNDO, Ann. Chimica **44**, 255 [1954], C. A. **49**, 15782e [1955].