

HORST BÖHME und KLAUS HARTKE

Über  $\alpha$ -halogenierte Amine, IX<sup>1)</sup>

***p*- und *o*-Dialkylamino-benzylhalogenide als phenyloge  
 $\alpha$ -halogenierte Amine**

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)  
 (Eingegangen am 18. Februar 1960)

Dialkyl-*p*- und *o*-dialkylaminobenzyl-amine lassen sich als phenyloge Aminale mit Carbonsäurehalogeniden spalten und liefern neben Carbonsäure-dialkylamiden *p*- und *o*-Dialkylamino-benzylhalogenide, die ihrem chemischen Verhalten nach als phenyloge  $\alpha$ -halogenierte Amine zu betrachten sind.

Die in der voranstehenden Mitteilung<sup>1)</sup> beschriebene Umsetzung von Aminalen mit Carbonsäurehalogeniden ist ein besonders vorteilhafter Weg zur Darstellung  $\alpha$ -halogenierter Amine. Erwartungsgemäß sollten nun bei der Einwirkung von Carbonsäurehalogeniden auf phenyloge Aminale in ähnlicher Weise phenyloge  $\alpha$ -halogenierte Amine entstehen, deren Untersuchung insofern allgemeines Interesse versprach, als sie in ihrem Bau möglicherweise einen Übergang von den salzartigen  $\alpha$ -halogenierten Aminen zu den durch kovalente Kohlenstoff-Halogen-Bindung charakterisierten  $\alpha$ -halogenierten Äthern und Thioäthern bilden konnten.

Das einfachste phenyloge Aminal ist Dimethyl-*p*-dimethylaminobenzyl-amin (I), das J. C. DUFF und K. I. FURNESS<sup>2)</sup> erstmals durch Umsetzung von Hexamethylenetetramin, Dimethylanilin und Ameisensäure gewonnen haben und wir wenig später in sehr viel besserer Ausbeute durch Kupplung von Dimethyl-chlormethyl-amin (II) und Dimethylanilin<sup>3)</sup> erhielten. Von den beiden Stickstoffatomen der Substanz ist das aliphatisch gebundene das stärker nucleophile; hier sollte infolgedessen das Carbonsäurehalogenid angreifen und eine Spaltung in Carbonsäure-dimethylamid (III) und *p*-Dimethylaminobenzyl-halogenid (IV), das Phenyl- $\alpha$ -halogen-methyl-amin (II), bewirken.

Wir ließen eine ätherische Lösung von Benzoylbromid unter trockenem Stickstoff zur ätherischen Lösung der äquivalenten Menge Dimethyl-*p*-dimethylaminobenzyl-amin (I) zutropfen, wobei sich sofort farblose Kristalle abschieden, die abgesaugt wurden. Das ätherische Filtrat wurde eingeeengt und lieferte Benzoesäure-dimethylamid in einer Ausbeute von 87% d. Th., womit erwiesen war, daß die Spaltung den gewünschten Verlauf genommen hatte. Die abgesaugten Kristalle hatten jedoch andere Eigenschaften, als wir von einem phenylogen  $\alpha$ -halogenierten Amin erwarteten;

<sup>1)</sup> VIII. Mitteil.: H. BÖHME und K. HARTKE, Chem. Ber. 93, 1305 [1960], voranstehend.

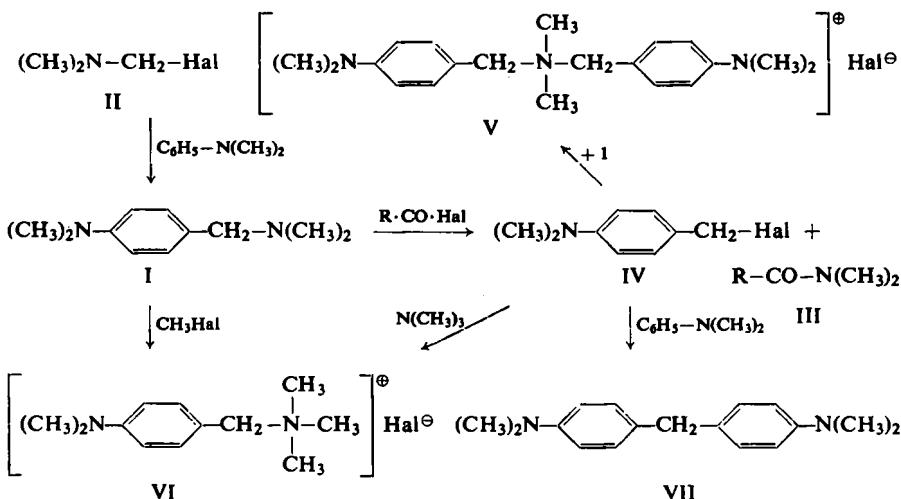
<sup>2)</sup> J. chem. Soc. [London] 1952, 1159.

<sup>3)</sup> H. BÖHME und E. MUNDLOS, Dtsch. Bundes-Pat. 956851 der FARBWERKE HOECHST AG v. 28. 8. 1954 (C. 1957, 8651); H. BÖHME, E. MUNDLOS, W. LEHNERS und O.-E. HERBOTH, Chem. Ber. 90, 2008 [1957].

sie waren zwar hygroskopisch, schienen aber nicht durch Hydrolyse zersetzt zu werden. Wir vermuteten deshalb eine sekundäre Umsetzung des zunächst entstandenen *p*-Dimethylamino-benzylbromids (IV); dieses konnte möglicherweise mit dem aliphatisch gebundenen Stickstoffatom des in der Reaktionsmischung im Überschuß vorliegenden phenylogen Aminals (I) unter Bildung eines quartären Salzes reagiert haben, so daß die ausgeschiedenen Kristalle Dimethyl-bis-*p*-dimethylaminobenzylammoniumbromid (V) waren. Wenn diese Annahme zutraf, die mit dem Verhalten der Substanz, ihren Eigenschaften und den Ergebnissen der Analyse im Einklang stand, sollte die Spaltung des phenylogen Aminals mit der Hälfte der äquivalenten Menge Carbonsäurehalogenid in gleicher Weise durchführbar sein, was sich experimentell bestätigen ließ. Analog erhielten wir bei der Umsetzung von 1 Mol. phenylogen Aminal und 0.5 Mol. Acetylchlorid Dimethyl-bis-*p*-dimethylaminobenzylammoniumchlorid (V).

Zur weiteren Prüfung unserer Annahme führten wir die Spaltung des phenylogen Aminals bei Gegenwart eines zweiten tertiären Amins durch. Wir gaben zu einer ätherischen Lösung von Trichloracetylchlorid und Trimethylamin bei  $-15^\circ$  tropfenweise phenyloges Aminal I; dem entstehenden *p*-Dimethylamino-benzylchlorid (IV) stand dann als Reaktionskomponente neben I das zweite tertiäre Amin zur Verfügung. Daß es mit diesem wie erwartet reagierte, lehrte das Ergebnis der Umsetzung; es wurde in einer Ausbeute von 87 % d. Th. Trimethyl-*p*-dimethylaminobenzylammoniumchlorid (VI) gewonnen, das sich andererseits auch aus I und Methylchlorid darstellen ließ. Aus der äther. Mutterlauge der Aminalspaltung wurde als zweites Reaktionsprodukt das erwartete Trichloressigsäure-dimethylamid in einer Ausbeute von 76 % d. Th. isoliert.

Etwas anders verlief die Reaktion mit Dimethylanilin als zweitem tertiären Amin. Ähnlich wie die  $\alpha$ -halogenierten Amine reagierte dann auch das intermediär entstehende IV mit Dimethylanilin unter Kupplung in *p*-Stellung, und wir erhielten 4,4'-Bis-dimethylamino-diphenylmethan (VII).



Die bisherigen Ergebnisse sprachen somit dafür, daß bei der Spaltung des phenylogen Aminals I *p*-Dimethylamino-benzylhalogenid (IV) zwar entsteht, sich infolge seiner hohen Reaktivität jedoch sehr leicht weiter umsetzt. Wir versuchten diese Möglichkeit dadurch zu vermindern, daß wir anders als bisher in die äther. Lösung des Carbonsäurehalogenids langsam die stark verdünnte Lösung des phenylogen Aminals I tropfen ließen. Mit dem besonders reaktionsfähigen Acetylchlorid erhielten wir sodann Kristalle, deren Bromidgehalt auf ein Gemisch von 80% IV und 20% Dimethylbis-*p*-dimethylaminobenzyl-ammoniumbromid (V) deutete. Eine Trennung dieses Gemisches, bei der völliger Feuchtigkeitsausschluß Voraussetzung gewesen wäre, schien nur mit erheblichen Schwierigkeiten erreichbar. Eine Bestätigung unserer Annahme war aber dadurch zu erbringen, daß wir durch Lösen des kristallinen Spaltungsproduktes in Methanol bei Raumtemperatur und Einengen i. Vak. den bereits beschriebenen<sup>4)</sup> Methyl-*p*-dimethylaminobenzyl-äther (VIII) in einer Ausbeute von 74% d. Th. erhielten. Weniger glatt als die Methanolysen verlief die Hydrolyse des im Gemisch enthaltenen *p*-Dimethylamino-benzylbromids; wir erhielten dabei *p*-Dimethylamino-benzylalkohol (IX) und 4,4'-Bis-dimethylamino-diphenylmethan (VII) in geringen Mengen, während als Hauptprodukt ein farbloses, gummiartiges Polymerisationsprodukt entstand.

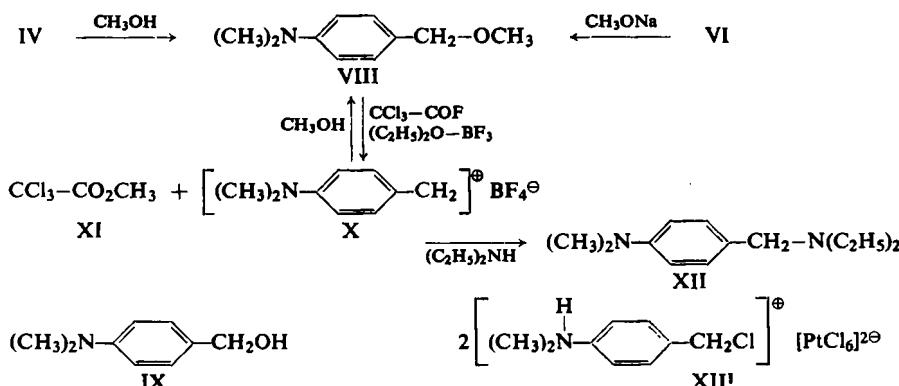
In der voranstehenden Mitteilung<sup>1)</sup> wurde nun gezeigt, daß man in analoger Weise wie Aminale auch  $\alpha$ -Dialkylamino-äther mit Carbonsäurehalogeniden spalten kann. Wir versuchten deshalb anschließend, entsprechende phenylogen Aminoäther zur Carbonsäurechlorid-Spaltung heranzuziehen, weil hier die bei den Aminalen störende Nebenreaktion der Bildung quartärer Salze entfiel. Das obenerwähnte, bei der Methanolysen gewonnene Reaktionsprodukt VIII schien für diese Umsetzung geeignet. Zur Darstellung größerer Mengen davon war aber weder dieser Weg geeignet noch der ältere von F. G. MANN und F. H. C. STEWART<sup>4)</sup>. Gute Ausbeuten an dem gesuchten Äther erhielten wir jedoch, wenn wir das quartäre Ammoniumjodid VI mit Natriummethylatlösung erhitzten, wobei Trimethylamin entwich. Die Spaltung dieses Äthers brachte aber auch nicht das gewünschte Ergebnis. Ein kristallines Reaktionsprodukt erhielten wir bei Verwendung von Trichloracetylfluorid bei Gegenwart von Borfluorid-ätherat, doch war es, wie die Analyse zeigte, nicht reines Tetrafluoroborat X. Daß die Spaltung im gewünschten Sinne verlaufen war, ergab sich aber einmal daraus, daß bei der Aufarbeitung des äther. Filtrats Trichloressigsäure-methyl-ester (XI) isoliert wurde, und daß andererseits das kristalline Reaktionsprodukt durch Methanolysen den Ausgangsäther VIII zurückferte, sowie bei der Umsetzung mit Diäthylamin unter Bildung von Diäthyl-*p*-dimethylaminobenzyl-amin (XII) reagierte, das auch durch Kupplung von Chlormethyl-diäthyl-amin und Dimethylanilin zugänglich ist.

Die Reindarstellung der phenylogen  $\alpha$ -halogenierten Amine, deren Vorliegen im Reaktionsprodukt durch die ausgeführten Umsetzungen stets nachzuweisen war, gelang also in keinem Fall. Dieser Befund steht auch nicht im Gegensatz zu einer Angabe von J. v. BRAUN und O. KRUBER<sup>5)</sup>, die durch Erhitzen von *p*-Dimethylamino-benzylalkohol (IX) mit konz. Salzsäure im Einschlußrohr und anschließende Zugabe von Hexachloroplatin(IV)-säure ein-

<sup>4)</sup> F. G. MANN und F. H. C. STEWART, J. chem. Soc. [London] 1954, 4127.

<sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2977 [1912].

kristallines Additionsprodukt erhalten haben wollen; die Beständigkeit dieser Verbindung XIII wäre verständlich, weil hier das unverbundene Elektronenpaar am Stickstoff durch Salzbildung blockiert ist.



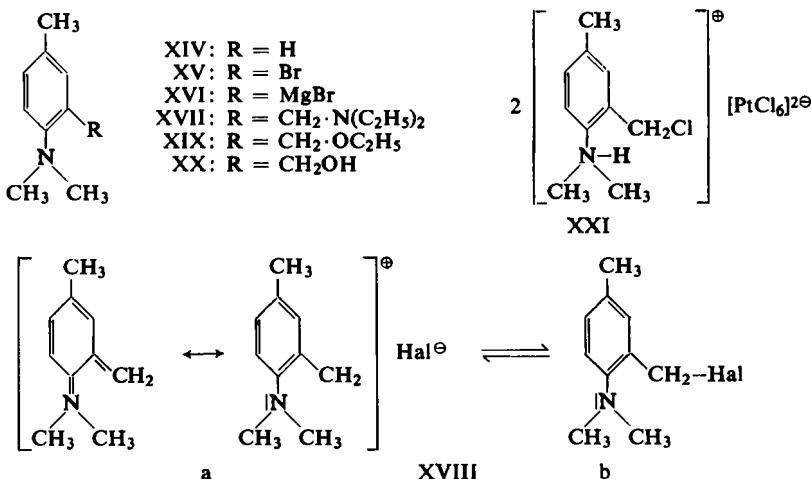
Anschließend versuchten wir, ein phenyloges Aminal zu spalten, dessen reaktive Gruppen nicht *p*-ständig wie bisher, sondern *o*-ständig am Benzolkern gebunden sind, und das durch Kupplung eines in *p*-Stellung substituierten Dialkylanilins mit  $\alpha$ -halogeniertem Amin zugänglich sein sollte. Versuche, *p*-Dimethylamino-toluol (XIV) mit Dimethyl-chlormethyl-amin (II) umzusetzen, lieferten aber keine einheitlichen Reaktionsprodukte. Der nucleophile Charakter der *o*-Stellung ließ sich jedoch verstärken durch Überführung des von K. FRIES<sup>6)</sup> beschriebenen 3-Brom-4-dimethylamino-toluols (XV) in die GRIGNARD-Verbindung XVI, die dann bei der Umsetzung mit Chlormethyl-diäthyl-amin das gesuchte *o*-phenyloges Aminal XVII lieferte. Wurde diese Verbindung anschließend in äther. Lösung mit Acetylchlorid umgesetzt, so schieden sich nur geringe Mengen halbfester Kristalle ab. Die Vakuumdestillation der äther. Mutterlauge lieferte hingegen zwei Fraktionen. Zunächst ging Essigsäure-diäthylamid über, dessen Auftreten dafür sprach, daß die Aminalspaltung im angestrebten Sinne erfolgt war; die zweite Fraktion war ein gelbes Öl, das sich im Verlauf einer Stunde durch Abscheidung von Nadeln trübe und nach 2 Tagen völlig durchkristallisiert war. Die Werte der Elementaranalyse sprachen eindeutig für das Vorliegen des gesuchten 4-Dimethylamino-3-brommethyl-toluols (XVIIIb). Die Substanz ist in kaltem Wasser unlöslich; beim Erhitzen erhält man jedoch eine klare Lösung und kann das gesamte Halogen nach VOLHARD titrieren.

Die überraschende Tatsache, daß die isolierte Substanz destilliert werden kann und durch Wasser nicht sofort hydrolysiert wird, spricht für eine weitgehend kovalente Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Die für  $\alpha$ -halogenierte Amine charakteristische, salzartige Struktur scheint dadurch benachteiligt zu sein, daß die Ionen (XVIIIa) nur unvollkommen durch Resonanz stabilisiert werden. Dazu muß sich die Dimethylaminogruppe koplanar am Benzolkern anordnen, was bei *o*-ständigen Substituenten räumlich auf Schwierigkeiten stößt. Die Ausbildung der salzartigen Struktur ist also durch sterische Hinderung der Mesomerie erschwert.

Die Reaktivität von XVIII liegt im übrigen wie erwartet. Die Äthanolyse lieferte 4-Dimethylamino-3-äthoxymethyl-toluol (XIX) und die Hydrolyse das von J. v. BRAUN

<sup>6)</sup> Liebigs Ann. Chem. 346, 205 [1906].

und O. KRUBER<sup>5)</sup> durch Umsetzung von *p*-Dimethylamino-toluol und Formaldehyd in salzsaurer Lösung bereits gewonnene 4-Dimethylamino-3-hydroxymethyl-toluol (XX). Wir haben schließlich anstelle von Acetylchlorid auch Acetylchlorid zur Aminalspaltung von XVII verwandt und in ganz entsprechender Weise neben Essigsäure-diäthylamid das ohne merkliche Zersetzung im Wasserstrahlvakuum destillierbare 4-Dimethylamino-3-chlormethyl-toluol (XVIII) erhalten. Beim Erwärmen mit Wasser wird diese Substanz vollständig hydrolysiert. Das Hexachloroplatinat XXI dieser Verbindung ist nach J. v. BRAUN und O. KRUBER<sup>5)</sup> durch Erhitzen des Alkohols XX mit konz. Salzsäure im Einschlußrohr und anschließende Zugabe von Hexachloroplatin(IV)-säure zugänglich. Daß Bemühungen dieser Autoren, daraus in wäßrig-alkalischem Medium die freie Base XVIII darzustellen, scheiterten, dürfte nach unseren Ergebnissen nicht verwundern.



Für die Förderung unserer Arbeiten danken wir dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und den FARBWERKEN HOECHST AG, den FARBFABRIKEN BAYER AG für die Überlassung von Chemikalien.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Um möglichst vollständigen Ausschluß von Wasser zu gewährleisten, wurde meist in geschlossener Apparatur unter trockenem Stickstoff gearbeitet. Ausgangsstoffe sowie alle Lösungsmittel waren stets sorgfältig getrocknet.

**Dimethyl-p-dimethylaminobenzyl-amin (I):** Zu einem Gemisch von 20.4 g Bis-dimethylamino-methan, 35 ccm Acetonitril und 65 ccm Tetrachlorkohlenstoff ließ man unter Röhren und Kühlen mit Wasser von Raumtemperatur innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 16.3 g Acetylchlorid in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff tropfen, wobei sich Dimethyl-chlormethyl-amin in Form farbloser Kristalle ausschied. Abschließend wurden 26.6 g Dimethylanilin zugegeben und 30 Min. ohne Außenkühlung weiter gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmt. Schließlich wurde noch 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit wenig Äther gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen 34.5 g farblosen Kristalle wurden in währ. Lösung mit überschüssiger Natronlauge zersetzt,

die freie *Base I* in Äther aufgenommen, getrocknet und fraktioniert. Sdp.<sub>15</sub> 134–135°,  $n_D^{20}$  1.5422, Ausb. 26.0 g (73% d. Th.).

In analoger Weise wurden aus 47.5 g *Bis-diäthylamino-methan*, 25.9 g *Acetylchlorid* und 39.8 g *Dimethylanilin* 33.0 g (53% d. Th.) *Däthyl-p-dimethylaminobenzyl-amin* (XII) als gelbstichige Flüssigkeit vom Sdp.<sub>14</sub> 149–150°,  $n_D^{20}$  1.5307, erhalten.

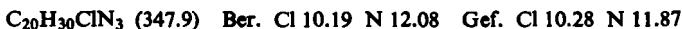


*Dimethyl-bis-p-dimethylaminobenzyl-ammoniumbromid* (V): Zu 7.1 g *I* in 60 ccm Äther wurden innerhalb von 30 Min. 3.7 g *Benzoylbromid* in 20 ccm Äther unter Umschwenken tropfenweise zugegeben. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 90°/11 Torr getrocknet. Ausb. 6.7 g (85% d. Th.). Farblose, sehr hygrokopische Kristalle, leicht löslich in Methanol, Äthanol, Acetonitril und Chloroform, Schmp. 158° (aus Isopropylalkohol).



Beim Einengen des äther. Filtrats wurden 2.6 g (87% d. Th.) *Benzoësäure-dimethylamid*, Sdp.<sub>14</sub> 132–134°, Schmp. 42–43° (aus Schwefelkohlenstoff und Petroläther), erhalten, die im Misch-Schmp. mit Vergleichssubstanz keine Depression gaben.

Das *Chlorid V* wurde in analoger Weise aus 7.1 g *I* und 1.6 g *Acetylchlorid* in Acetonitril-Lösung und unter Kühlung mit Eis gewonnen. Ausb. 5.9 g (85% d. Th.); farblose, sehr hygrokopische Nadeln, Schmp. 160° (aus Acetonitril).



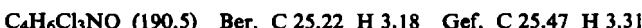
#### *Trimethyl-p-dimethylaminobenzyl-ammoniumchlorid* (VI)

1. 8.9 g *I*, 5 ccm *Methylchlorid* und 20 ccm Essigester wurden bei –80° in ein Rohr eingeschmolzen und blieben 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden mit Essigester gewaschen und bei 60°/11 Torr getrocknet. Ausb. 11.0 g (96% d. Th.); farblose Nadeln, Schmp. 119° (aus Acetonitril/Essigester).



2. Bei –20° wurden 2.4 g *Trimethylamin* und 40 ccm Äther gemischt, anschließend 4.0 g *Trichloracetylchlorid* in 10 ccm Äther zulaufen gelassen sowie schließlich innerhalb von 20 Min. tropfenweise 3.6 g *I* in 30 ccm Äther. Das Gemisch blieb noch 30 Min. bei Raumtemp. stehen, sodann wurde abfiltriert. Ausb. 4.0 g (87% d. Th.); feine farblose, hygrokopische Nadeln, die leicht löslich in Wasser, Äthanol und Chloroform sind, praktisch unlöslich in Äther, Essigester und Tetrachlorkohlenstoff. Schmp. 118–119° (aus Acetonitril/Essigester), im Misch-Schmp. mit dem nach 1. hergestellten Salz keine Depression.

Beim Einengen des äther. Filtrats hinterblieben 2.9 g (76% d. Th.) *Trichloressigsäure-dimethylamid*<sup>7)</sup>, Sdp.<sub>14</sub> 107°,  $n_D^{20}$  1.5038.



*4.4'-Bis-dimethylamino-diphenylmethan* (VII): Zu 1.5 g *Benzoylchlorid* in 20 ccm Acetonitril wurden zunächst 2.4 g *Dimethylanilin* gegeben und anschließend unter Umschwenken innerhalb von 30 Min. 1.8 g *I* in 10 ccm Acetonitril tropfenweise zugefügt. Nach 1/2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde i. Vak. weitgehend eingeeigt, Wasser zugefügt, mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und über Kaliumcarbonat getrocknet. Bei der anschließenden Destillation unter 11 Torr ging nach einem Vorlauf von überschüssigem *Dimethylanilin* 1.5 g (59% d. Th.) *VII* über, Schmp. 90° (aus Äthanol), im Misch-Schmp. mit Vergleichssubstanz keine Depression.

<sup>7)</sup> A. P. N. FRANCHIMONT und E. K. KLOBBIE, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 6, 234 [1887].

*Spaltung von I mit Acetyl bromid:* Zu 4.4 g Acetyl bromid in 60 ccm Äther wurden innerhalb von 30 Min. unter Röhren 5.4 g I in 30 ccm Äther tropfenweise zugefügt. Nach 1/2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde in geschlossener Apparatur abgesaugt und 6.0 g farbloser hygroskopischer Kristalle erhalten, die leicht löslich in Methanol und Äthanol, weniger in Isopropylalkohol und Acetonitril, praktisch unlöslich in Äther und Tetrachlorkohlenstoff waren. Die Bromidbestimmung (gef. 34.3%) der wäßrigen Lösung deutete auf ein Gemisch von 82% IV und 18% V (ber. 34.3%).

6.0 g des Gemisches wurden, in 20 ccm absol. Methanol gelöst, 15 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wurde i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit überschüssiger Natronlauge versetzt, ausgeäthert, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert, wobei 2.8 g (74% d. Th.) *Methyl-p-dimethylaminobenzyl-äther* (VIII) vom Sdp.<sub>14</sub> 131°,  $n_D^{20}$  1.5480, erhalten wurden<sup>4)</sup>.

Bei der entsprechenden Hydrolyse lieferten 5.0 g Gemisch 0.3 g *p-Dimethylamino-benzyl-alkohol*<sup>8)</sup> (IX) vom Sdp.<sub>0.1</sub> 109–110°,  $n_D^{20}$  1.5770, sowie 0.3 g *4,4'-Bis-dimethylamino-diphenylmethan* (VII) vom Schmp. 88–89° (aus Äthanol), das im Misch-Schmp. mit authent. Substanz keine Depression zeigte. Der Hauptteil des Hydrolyseproduktes war eine gummiartige, farblose Masse, die sich weder in Äther noch in der wäßrig-alkalischen Phase löste.

*Methyl-p-dimethylaminobenzyl-äther* (VIII): Zu 35.6 g I in 150 ccm Äther ließ man unter Röhren bei 0° 30.8 g *Methylijodid* in 50 ccm Äther tropfen. Nach 1/2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde das ausgeschiedene *Jodid VI* abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 11 Torr getrocknet, sodann mit einer Lösung von 9.2 g Natrium in 250 ccm Methanol 3–4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei es sich unter Abgabe von Trimethylamin vollständig löste. Nach Abdestillieren des Methanols wurde mit Wasser versetzt, in Äther aufgenommen, über Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert. Wasserklares Flüssigkeit, die sich im Licht innerhalb weniger Stunden gelb färbt, Sdp.<sub>17</sub> 134–135°,  $n_D^{20}$  1.5480, Ausb. 22.0 g (67% d. Th.).



Zur Charakterisierung wurde ferner das bereits beschriebene *Methojodid*<sup>4)</sup> dargestellt, Schmp. 183°.

*Spaltung von VIII mit Trichloracetylfluorid:* Zu einem Gemisch von 5.5 g Trichloracetyl-fluorid<sup>9)</sup>, 4.8 g Borfluorid-ätherat und 50 ccm Äther ließ man unter Umschwenken innerhalb von 30 Min. 5.0 g VIII in 30 ccm Äther zutropfen. Nach 1/2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde in geschlossener Apparatur abgesaugt, mehrmals mit Äther gewaschen und bei 60°/11 Torr getrocknet. Ausb. 4.8 g gelblich-grüner Kristalle, leicht löslich in Acetonitril, schwer in Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Essigester. Der Gehalt an Tetrafluoroboration (gravimetrisch mit Nitron ermittelt<sup>10)</sup>) betrug 31.9%, für X ber. 39.3%. Aus der äther. Mutterlauge hinterblieben 3.7 g Rückstand, der zur Hälfte aus Trichloracetyl-fluorid, Sdp.<sub>740</sub> 66–68°, und Trichloressigsäure-methylester, Sdp.<sub>740</sub> 148–149°, bestand.

Zu 4.5 g der abgetrennten Kristalle in 20 ccm Acetonitril wurden unter Röhren 2.8 g Diäthylamin in 10 ccm Acetonitril tropfenweise zugegeben. Die klare Lösung wurde i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und alkalisch gemacht. Beim Ausäthern löste sich ein Teil, der andere hinterblieb als unlösliches, halbfestes, viskoses Polymerisationsprodukt. Aus der äther. Lösung wurden nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat 1.5 g (45% d. Th.) *Diäthyl-p-dimethylaminobenzyl-amin* (XII) als klare, farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>12</sub> 146–147°,  $n_D^{20}$  1.5325, erhalten.

8) L. H. SMITH und K. N. WELCH, J. chem. Soc. [London] 1934, 730.

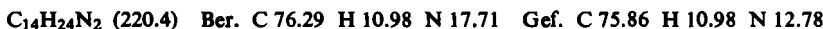
9) G. OLÁH, ST. KUHN und ST. BEKE, Chem. Ber. 89, 862 [1956].

10) W. LANGE, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2110 [1926].

**3-Brom-4-dimethylamino-toluol (XV):** Zu 40.5 g *p*-Dimethylamino-toluol<sup>11)</sup> in 80 ccm Chloroform ließ man bei 30–40° unter Röhren und bei Gegenwart einiger Eisenspäne innerhalb 1 Stde. 48 g *Brom* in 60 ccm Chloroform zutropfen. Anschließend wurde noch 3 Stdn. bei Raumtemp. weitergerührt, sodann mit Natronlauge geschüttelt, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert. Sdp.<sub>12</sub> 111–115°,  $n_D^{20}$  1.5643. Ausb. 32 g (50% d. Th.).

**4-Dimethylamino-3-diäthylaminomethyl-toluol (XVII):** 3.6 g Magnesiumspäne und 0.3 g aktiviertes Magnesium<sup>12)</sup> wurden mit 70 ccm Äther unter Rückfluß schwach erhitzt und innerhalb 1 Stde. 32.1 g XV in 70 ccm Äther tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde noch 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich das Magnesium praktisch vollständig umsetzte.

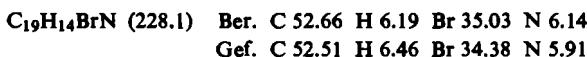
31.6 g Bis-diäthylamino-methan wurden, wie in der voranstehenden Mitteilung beschrieben, mit 17.3 g Acetylchlorid in äther. Lösung gespalten und das abfiltrierte *Chlormethyl-diäthylamin* nach dem Waschen mit Äther in 150 ccm Methylenchlorid suspendiert. Hierzu wurde unter Röhren und Eiskühlung die Lösung des GRIGNARD-Reagenzes im Verlauf von 30 Min. tropfenweise zugegeben und die gleiche Zeit bei Raumtemp. weitergerührt. Sodann wurde unter Eiskühlung mit 120 ccm 15-proz. Natronlauge versetzt, durch Zentrifugieren getrennt, die äther. Phase über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert. Sdp.<sub>11</sub> 127°,  $n_D^{20}$  1.5103, Ausb. 10.0 g (30% d. Th.).



Das aus der Base dargestellte *Hydrochlorid* bildete farblose Nadeln vom Schmp. 86–88° (aus Essigester).



**4-Dimethylamino-3-brommethyl-toluol (XVIII):** Zu 4.4 g XVII in 30 ccm Äther wurden unter Umschwenken innerhalb von 30 Min. 2.7 g *Acetylchlorid* in 15 ccm Äther tropfenweise zugegeben. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde von der geringen Menge abgeschiedener, schmieriger Kristalle abgegossen, i. Vak. eingeengt und fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 1.7 g (74% d. Th.) *Essigsäure-diäthylamid*, Sdp.<sub>12</sub> 71–72°, gingen 2.6 g (56% d. Th.) XVIII (*Hal* = *Br*) als gelbliche Flüssigkeit vom Sdp.<sub>14</sub> 126–128°,  $n_D^{20}$  1.5640, über. Im Destillationskolben hinterblieb eine glasige, braune, in Alkohol lösliche Masse, und jede weitere Destillation war gleichfalls mit Zersetzung verbunden. Unmittelbar nach der Destillation ist die Flüssigkeit völlig klar, beginnt sich jedoch nach etwa 30 Min. durch allmähliche Abscheidung von Nadeln zu trüben, bis nach 2 Tagen der Inhalt des Destillationskolbens vollständig erstarrt ist. Beim Erhitzen mit Wasser löst sich die flüssige Substanz, und man kann nach dem Abkühlen das gesamte Halogen nach VOLHARD titrieren.



**4-Dimethylamino-3-äthoxymethyl-toluol (XIX):** 2.2 g XVII wurden, wie vorstehend beschrieben, mit 1.3 g *Acetylchlorid* in äther. Lösung umgesetzt, nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand mit 20 ccm absol. Äthanol übergossen. Nach 2 Stdn. engte man i. Vak. ein, löste den Rückstand in Wasser, machte mit Natronlauge alkalisch und ätherte aus. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wurde fraktioniert. Nach einem Vorlauf von *Essigsäure-diäthylamid* wurden 1.1 g (57% d. Th.) XIX als gelbstichige Flüssigkeit vom Sdp.<sub>14</sub> 126–127°,  $n_D^{20}$  1.5084, erhalten.



<sup>11)</sup> S. HÜNING, Chem. Ber. 85, 1056 [1952].

<sup>12)</sup> H. GILMAN und R. H. KIRBY, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 54, 577 [1935].

**4-Dimethylamino-3-hydroxymethyl-toluol (XX):** Bei einem weiteren Spaltungsansatz von 2.2 g *XVII* und 1.3 g *Acetylchlorid* wurde nach 24 stdg. Stehenlassen 20 ccm Wasser zugefügt und 2 Stdn. unter wiederholtem Umschwenken stehengelassen. Anschließend wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht, getrennt, die äther. Phase über Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert. Nach einem Vorlauf von *Essigsäure-diäthylamid* gingen 0.9 g (55% d. Th.) *XX* als gelbes, viskoses Öl über, Sdp.<sub>15</sub> 142–143°,  $n_D^{20}$  1.5385.

$C_{10}H_{15}NO$  (165.2) Ber. C 72.70 H 9.15 N 8.48 Gef. C 72.52 H 9.16 N 8.37

**4-Dimethylamino-3-chlormethyl-toluol (XVIII):** 4.4 g *XVII* wurden, wie vorstehend beschrieben, mit 1.7 g *Acetylchlorid* in äther. Lösung gespalten. Nach 24 stdg. Stehenlassen wurde von der geringen Menge ausgeschiedener Kristalle abgegossen und i. Vak. fraktioniert. Zunächst gingen 1.8 g (78% d. Th.) *Essigsäure-diäthylamid* über, Sdp.<sub>13</sub> 71–72°,  $n_D^{20}$  1.4400, sodann 2.1 g (56% d. Th.) *XVIII* (*Hal* = *Cl*) als gelbliche Flüssigkeit vom Sdp.<sub>15</sub> 126°,  $n_D^{20}$  1.5390. Beim Erhitzen mit Wasser löste sich die Flüssigkeit, und man konnte nach dem Abkühlen das gesamte Halogen nach VOLHARD titrieren.

$C_{10}H_{14}ClN$  (183.7) Ber. C 65.39 H 7.68 Cl 19.30 N 7.62  
Gef. C 65.65 H 7.92 Cl 18.85 N 7.94

HANS GEORG SCHLOSSBERGER und HEINZ KUCH

## Synthese des 5,6-Dihydroxy-tryptamins

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 18. Februar 1960)

Ausgehend von 6-Nitro-3,4-dihydroxy-benzaldehyd bzw. 6-Nitro-3,4-dihydroxytoluol werden zwei Synthese-Wege zur Gewinnung von 5,6-Dibenzoyloxy-indol beschrieben. Dieses lässt sich über das Indolylglyoxylsäureamid IX durch Lithiummalanat-Reduktion und anschließende Hydrogenolyse in 5,6-Dihydroxy-tryptamin überführen, das entgegen den Erwartungen relativ beständig ist.

D. B. CARLISLE<sup>1)</sup> gelang der Nachweis eines Hormons in Pericardialorganextrakten von Crustaceen, das den Herzschlag reguliert und dessen chemisches Verhalten – Ähnlichkeit der Farbreaktionen mit denen des 5-Hydroxy-tryptamins (Serotonin), Inaktivierung durch Aminoxydase und Diphenoloxidase – auf das Vorliegen eines *o*-Dihydroxy-tryptamins deutet. Serotonin, das am Crustaceenherz eine ähnliche Wirkung auslöst, konnte in den Pericardialorganen nicht gefunden werden.

C. E. DALGLIESH<sup>2)</sup> diskutierte die Möglichkeit einer Oxydation von Serotonin im Stoffwechsel zu 4,5- bzw. 5,6-Dihydroxy-tryptamin. Es gelang ihm jedoch nicht, eines dieser Derivate nachzuweisen, was seiner Meinung nach aber auch auf einem raschen

<sup>1)</sup> Biochem. J. 63, 32 P [1956].

<sup>2)</sup> C. E. DALGLIESH in „Proceedings of the symposium on 5-hydroxytryptamine“, Pergamon Press, Ltd., New York 1958, S. 58.