

2. La réaction entre le butanal et les chlorures de benzylmagnésium alcoylés en α par un reste méthyle ou éthyle conduit également au produit anormal.

3. L'éthyl-2-hexène-2-al n'offre pas cette anomalie réactionnelle avec le chlorure de benzylmagnésium; cependant on obtient ici, en plus de l'alcool secondaire non-saturé, encore l'éther correspondant.

4. L'alcool secondaire non-saturé phényl-1-éthyl-2-hexène-2-ol-1, obtenu par action de l'éthyl-2-hexène-2-al sur le bromure de phénylmagnésium, présente une tendance très grande à la déshydratation, soit intermoléculaire en éther correspondant, soit intramoléculaire en carbure diénique: phényl-1-éthyl-2-hexadiène-1,3.

Institut de Chimie, Université, Neuchâtel.

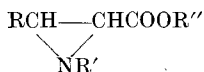
171. Darstellung und Eigenschaften substituierter Äthylenimincarbonsäureester und Äthylenimincarbinole

von R. v. Capeller, R. Griot, M. Häring und T. Wagner-Jauregg.

Prof. T. Reichstein zum 60. Geburtstag in alter Ergebenheit gewidmet
von Th. Wagner-Jauregg.

(9. V. 57.)

Von der noch unbekannten Äthylenimincarbonsäure waren bisher einige Ester des N-Benzyl- und des N-Benzyl- β -methyl-Derivates beschrieben¹⁾²⁾. Wir stellten etliche weitere Vertreter dieser Körperklasse her, so dass nun Verbindungen mit folgenden Substituenten vorliegen³⁾:



R = H, CH₃, CH₃COO;

R' = Benzyl, p-Methoxybenzyl, β -Phenäthyl, β , β -Diphenyl-äthyl, Cyclohexyl, Cyclohexylamino-propyl, Furfuryl;

R'' = CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, (C₂H₅)₂NC₂H₄.

Einige Eigenschaften der erhaltenen Ester sind in Tab. I angegeben.

¹⁾ M. Stolberg, J. J. O'Neil & T. Wagner-Jauregg, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5045 (1953).

²⁾ M. Prostenik, N. P. Salzmänn & H. E. Carter, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1856 (1955).

³⁾ Nach Durchführung unserer Versuche erhielten wir Kenntnis von der Arbeit von H. Moureu, P. Chovin & L. Petit, Bull. Soc. chim. France **1955**, 1573; Chem. Zbl. **1957**, 3268, in der einige weitere Vertreter dieser Reihe, nämlich 2-Phenyl-1-alkyl-äthylenimin-3-carbonsäure-äthylester und die entsprechenden 3-Carbonsäureamide beschrieben werden. Ein weiteres Amid, und zwar das Benzylamid des 1-Benzyl-2-carboxy-äthylenimins wurde bereits früher¹⁾ dargestellt.

Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen synthetisierten J. Šmrt, J. Beránek, J. Šicher, J. Škoda, V. F. Hess & F. Šorm, Experientia **13**, 291 (1957), ferner das 1-Triphenylmethyl-2-carbomethoxy-äthylenimin. Auch die Äthylenimincarbonsäure wurde kürzlich beschrieben: K. D. Gundermann, Angew. Chem. **69**, 400 (1957).

Tabelle I.
Substituierte Äthylencarbonsäureester $\text{RCH}=\text{CH}-\text{COOR}'$ *)

R	R'	R''	Aus- beute	Sdp.	n_D^{20}	Summen- formel	Mol.-Gew.	Analyse
H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	CH_3^a	74%	133°/5 Torr	1,5263	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	191,2	<i>Stolberg et al.</i> ¹⁾
H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	21% ^{b)}	150°/0,03 Torr	1,5090	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$	276,4	Ber. C 69,5 H 8,75 N 10,13% Gef. „ 69,1 „ 8,85 „ 10,38%
CH_3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	CH_3	50% ^{c)}	95°/0,3 Torr	1,5161	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	205,2	<i>Stolberg et al.</i> ¹⁾
CH_3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_2H_5	20%	116–119°/5 Torr	1,5083	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$	219,3	
CH_3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	64% ^{f)}	125–130°/0,5 Torr	1,5317	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$	233,3	
H	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	CH_3	36% ^{c)}	117–121°/0,01 Torr	1,5317	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	221,2 (228,4) ^{d)}	<i>Prosenik et al.</i> ²⁾
H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$	CH_3	21%	110°/0,01 Torr	1,5187	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	205,3	Ber. C 65,2 H 6,82 N 6,33% Gef. „ 64,5 „ 6,79 „ 6,25%
H	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2$	CH_3^e	ca. 30%	158–160°/0,01 Torr	1,5693	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$	281,3	Ber. C 70,23 H 7,37 N 6,84% Gef. „ 69,75 „ 7,52 „ 6,99%
H	C_6H_{11} (Cyclohexyl)	CH_3	85%	98°/5 Torr 65°/0,04 Torr	1,4716	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$	183,2	Ber. C 76,84 H 6,81 N 4,98% Gef. „ 77,5 „ 7,03 „ 5,3 %
H	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}(\text{CH}_2)_3$	CH_3	13%	120–125°/0,03 Torr	1,4838	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$	240,3	Ber. N 7,65 Gef. „ 7,71
H	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2$ (α -Furfuryl)	CH_3	68%	69–71°/0,15 Torr	1,4943	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$	181	Ber. C 65,0 H 10,1 N 11,66% Gef. „ 64,4 „ 10,1 „ 11,33%
CH_3	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2$ (α -Furfuryl)	C_2H_5	gering	75°/0,01 Torr	1,4826	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	209	Ber. N 7,73 Gef. N 7,59
CH_3CO_2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	CH_3	gering	113–115°/0,001 T	1,5485	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$	249	Ber. C 63,2 H 7,18% Gef. „ 62,6 „ 7,35% Ber. C 62,65 H 6,02 N 5,62% Gef. „ 60,56 ^{b)} „ 6,18 „ 5,67%

*) Anmerkungen zu Tabelle I siehe Seite 1654.

Anmerkungen zu Tab. I.

a) Hinzufügen von einem Mol. verd. NaOH, Einengen der Lösung im Vakuum und Umkristallisieren des erhaltenen Produktes aus wenig Alkohol + viel absol. Äther lieferte das dem Ester entsprechende Na-Salz ($R'' = Na$). Smp. 166–168°. $C_{10}H_{10}O_2NNa$ (199,1). Ber. N 7,03%; gef. N 7,50%.

Das entsprechende Amid $H_2C \begin{array}{c} \diagup CHCONH_2 \\ \diagdown NCH_2C_6H_5 \end{array}$ wurde aus dem Methylester durch

14stündige Behandlung mit einem Überschuss von flüssigem Ammoniak bei 15° im Stahlrohr, mit einer Ausbeute von 20% erhalten. Smp. 112°. $C_{10}H_{12}ON_2$ (176,2): ber. C 68,17 H 6,87 N 15,9%; gef. C 68,7 H 7,05 N 15,8%.

b) Darstellung durch 1stündiges Erhitzen des Methylesters mit überschüssigem Diäthylamino-äthanol in Gegenwart einer kleinen Menge von Natriumäthylat (Ölbad, 150°).

c) Die Darstellung erfolgte in diesem Falle bei Zimmertemperatur, nicht bei 80°.

d) Bestimmung des Äquivalentgewichtes durch Titration mit $HClO_4$ in Eisessig mit Kristallviolett als Indikator, nach der Methode von *Nadeau & Branchin*, J. Amer. chem. Soc. 57, 1363 (1935).

e) Dargestellt von Herrn Dr. R. Ursprung.

f) Die Darstellung aus dem Isopropylester der α -Bromisocrotonsäure und Benzylamin ergibt 87% Ausbeute²⁾.

g) Bezüglich der Darstellung siehe den experimentellen Teil.

h) Auch nach fraktionierter Destillation wurde hier ein besonders tiefer C-Wert erhalten, noch niedriger als bei fast allen übrigen Vertretern dieser Gruppe.

Mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Äther konnten wir die Ester zu den entsprechenden Carbinolen reduzieren. Diese erstarren nach der Destillation im Hochvakuum zu kristallinen Substanzen von ziemlich niedrigem Smp. und relativ guter Wasserlöslichkeit. (Tab. II).

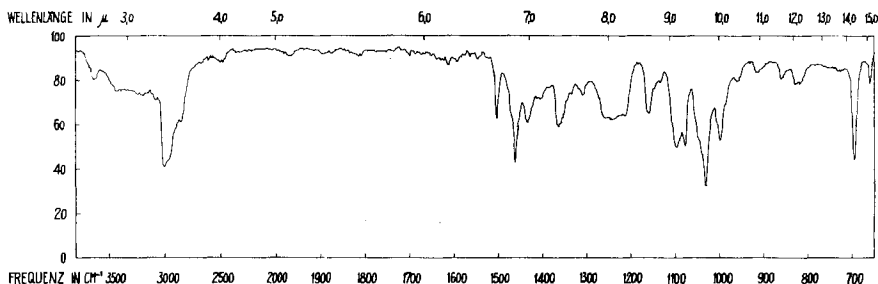


Fig. 1.

Infrarotabsorptionskurve von 1-Benzyl-2-methyl-3-hydroxymethyl-äthylenimin. (5-proz. Chloroformlösung, Dicke = 0,1 mm). Ordinate: % Transmission.

Die wässrigen Lösungen einiger dieser Carbinole trüben sich bei längerem Stehen oder beim Erwärmen, was vermutlich auf Polymerisation beruht. In wässrigem Aceton kommt es in Gegenwart von Natriumthiosulfat oder Natriumrhodanid zu einer Rotfärbung von zugesetztem Phenolphthalein, also zu einer Addition von $HSCN$ bzw. Thioschwefelsäure unter Auftreten von Alkali; es handelt sich anscheinend um die gleiche Additionsreaktion, die in analoger Weise auch für Äthylenoxyde charakteristisch ist. Desgleichen lagert sich Salzsäure schon in verdünnter Lösung bei Zimmertemperatur an, was

Tabelle II.
 Substituierte Äthylenimincarbinole $\text{RCH} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{NR}' \\ \diagdown \end{array} \text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}^1)$

R	R'	Ausbeute ^{a)}	Sdp.	n_D^{20} ^{b)}	Smp. ^{c)}	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse
H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	68% ^{d)}			71—72°	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$	163,2	Ber. C 73,6 H 8,03 N 8,58% Gef. „ 73,7 „ 8,08 „ 8,80%
CH_3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	70%	94—96°/0,005 Torr	1,5375	46—49°	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$	177,1	Ber. C 74,5 H 8,50 N 7,91% Gef. „ 74,5 „ 8,54 „ 8,07%
H	$\text{p-CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	62%	120—122°/0,01 Torr	1,5468	39—45°	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	193,2	Ber. C 68,3 H 7,82 Äq.-Gew. 193,2 Gef. C 67,3 H 8,06 Äq.-Gew. ^{e)} 194,0
H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_3$	gering ^{d)}			43—46°	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$	177,1	Ber. C 74,5 H 8,50 N 7,91% Gef. „ 74,5 „ 8,58 „ 7,90%
H	C_6H_{11} (Cyclohexyl)	80%	73—75°/0,01 Torr		46—49°	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$	155,2	Ber. C 69,58 H 11,04% Gef. „ 69,25 „ 11,04%
H	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2$ (α -Furfuryl)	90%	90—91°/0,001 Torr	1,5073	38—41°	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$	153,1	Ber. N 9,15% Gef. N 9,24%

a) Destilliertes Rohprodukt, vor der Kristallisation.

b) Bestimmt nach der Destillation, vor dem Erstarren des Öles.

c) Umkristallisation aus abs. Äther, Petroläther, Benzin, Benzol oder Gemischen dieser Lösungsmittel. Auf die Trennung der zu erwartenden cis-trans Isomeren durch oftmalige Kristallisation wurde verzichtet; das erklärt wohl die ziemlich unscharfen Schmelzpunkte.

d) Darstellung in siedendem Tetrahydrofuran, in den übrigen Fällen in siedendem Äther.

e) Siehe Fussnote d) von Tabelle I.

f) Bezüglich der Darstellung siehe den experimentellen Teil; dort sind auch einige Derivate beschrieben.

am Beispiel des 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-äthylenimins und des 1-Cyclohexyl-2-hydroxymethyl-äthylenimins gezeigt werden konnte:

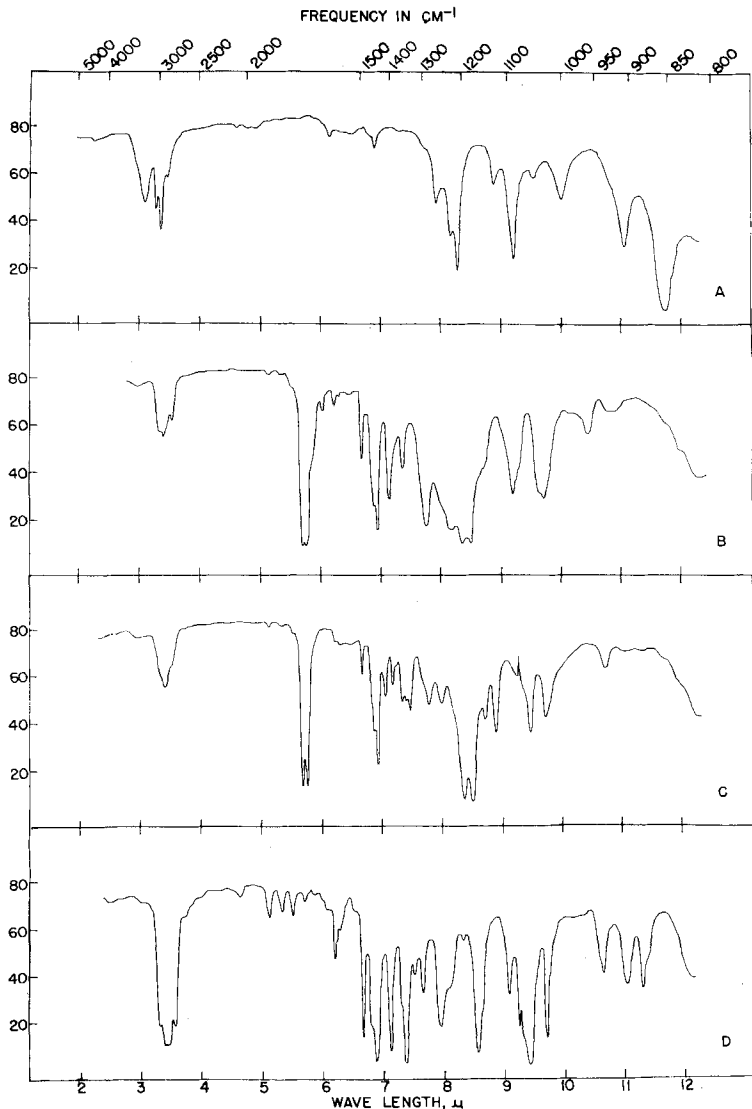
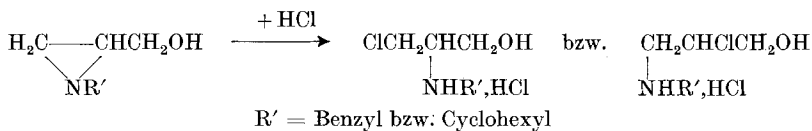


Fig. 2.

Infrarotabsorptionskurven: A, Äthylenimin; B, 1-Benzyl-2-carbomethoxy-äthylenimin; C, 1-Benzyl-2-methyl-3-carbomethoxy-äthylenimin; D, 1-Benzyl-2-methyl-äthylenimin.

Alle Substanzen in CCl_4 (5-proz. Lösung). Ordinate: % Transmission.

Die beiden genannten Carbinole reagieren sehr langsam mit Permanganat; das spricht dafür, dass keine Doppelbindung, sondern ein von der Darstellungsweise her zu erwartender 3-Ring vorhanden ist. Auch das IR.-Spektrum (Fig. 1) steht mit der angenommenen Äthylenimin-Struktur im Einklang. Zum Vergleich sind auch die IR.-Spektren von Äthylenimin, 1-Benzyl-2-carbomethoxy-äthylenimin, 1-Benzyl-2-methyl-3-carbomethoxy-äthylenimin und 1-Benzyl-2-methyl-äthylenimin wiedergegeben (Fig. 2).

Orientierende pharmakologische Prüfung⁴⁾. Die Giftigkeit der untersuchten Äthylenimincarbinole ist recht gering. Die LD_{50} pro kg weisse Maus beträgt z. B. für: 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-äthylenimin, *p. o.*: 500–800 mg; *s. c.*: ca. 450 mg; *i. v.*: ca. 350 mg; 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-3-methyl-äthylenimin, *p. o.*: 1000 mg; *i. p.*: 400 mg; 1-Cyclohexyl-2-hydroxymethyl-äthylenimin, *i. v.*: ca. 175 mg; 1- α -Furfuryl-2-hydroxymethyl-äthylenimin, *i. v.*: ca. 300 mg.

Die Verabreichung grosser, subletaler Dosen der beiden vorstehend genannten N-Benzyl-derivate an Mäuse vermindert die Motilität der Tiere stark; auch bei Berührung bewegen sie sich entweder nur langsam, mit schlaff weggestreckten Beinen, oder sie rühren sich überhaupt nicht von der Stelle. Zu einer so starken Erschlaffung, wie sie nach Verabreichung von Tranquillizern (z. B. Meproamat) auftritt, kommt es aber nicht und auch sehr hohe Dosen erzeugen keine ausgesprochen hypnotischen Symptome. 1-Cyclohexyl-2-hydroxymethyl-äthylenimin wirkt nicht Bewegungs-dämpfend, sondern erregend und krampferzeugend (subletale Dosis). In seinem Carbamat ist diese Wirkung noch gesteigert.

Der Blutdruck unterliegt bei intravenöser Verabreichung von 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-äthylenimin in einer Dosis von 100 mg/kg Kaninchen oder 50 mg/kg Meerschweinchen einer rasch einsetzenden und über längere Zeit anhaltenden Senkung (blutige Messung des Carotidruckes). Die lange Dauer der Wirkung ist erstaunlich, da bei der relativen Unbeständigkeit dieser Verbindungen ihre rasche Veränderung im Organismus zu erwarten wäre.

1-Benzyl-2-hydroxy-äthylenimin zeigte keine Wirkung auf Rattentumoren⁵⁾.

Experimenteller Teil⁶⁾.

1. Substituierte Äthylenimincarbonsäureester. Die Darstellung erfolgte ähnlich wie früher angegeben¹⁾ durch Umsetzung von 1 Mol des entsprechenden α , β -Dibrom-propionsäure- bzw. -buttersäure-esters mit 1 Mol des primärenamins in Gegenwart von 2 Molen Triäthylamin in Benzol, entweder bei Zimmertemperatur oder durch Kochen unter Rückfluss (Reaktionszeit im ersten Fall 12–24, im letzteren Fall 3–5 Std.).

2. Substituierte Äthylenimincarbinole. Ihre Darstellung erfolgte durch Reduktion der entsprechenden Ester mit $LiAlH_4$ in der üblichen Weise. Z. B. wurden zu 11,3 g Lithiumaluminiumhydrid, in 340 cm³ absolutem Äther suspendiert, unter Kochen am Rückfluss 45,3 g N-Furfuryl-2-carbomethoxy-äthylenimin in 230 cm³ abs. Äther gelöst, langsam zugetropft, worauf das Kochen noch 4 Std. fortgesetzt wurde. Zu dem mit Eis gekühlten Reaktionsgemisch setzte man tropfenweise Wasser zu, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr erfolgte. Nach Absaugen vom Aluminiumhydroxyd kochte man dieses mehrmals mit Äther aus, engte die vereinigten Filtrate ein und fraktionierte den Rückstand im Hochvakuum.

⁴⁾ Diese wurde in unserem pharmakologischen Laboratorium durch Herrn Dr. W. Surber ausgeführt.

⁵⁾ Wir verdanken diese Mitteilung Herrn Prof. H. Druckrey, Laborat. d. Chirurg. Univ. Klinik, Freiburg i. Br.

⁶⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

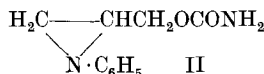
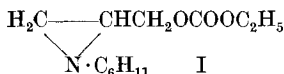
Addition von HCl: a) An 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-äthylenimin. Die Lösung von 1,5 g des substituierten Carbinols in 6 cm³ 2-n. HCl wurde im evakuierten Exsikkator über P₂O₅ eingeengt, wobei ein Kristallbrei resultierte. Nach dem Abpressen auf Ton wurde aus wenig Methanol unter Zusatz von absolutem Äther umgelöst. Die erhaltenen Kristalle wurden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 142—143°.

C ₁₀ H ₁₄ ONCl.HCl	Ber. C 50,8	H 6,40	Cl 30,0	Cl- 15,0%
(236,1)	Gef. „ 51,15	„ 6,62	„ 29,4	„ 14,7%

b) An 1-Cyclohexyl-2-hydroxymethyl-äthylenimin. Die wie oben vorgenommene Addition von HCl lieferte in diesem Falle Kristalle vom Smp. 130—133°.

C ₉ H ₁₈ NOCl.HCl	Ber. C 47,4	H 8,4	N 6,2	Cl- 15,6%
(228,0)	Gef. „ 47,4	„ 8,5	„ 6,3	„ 15,5%

Äthylkohlsäure-ester des 1-Cyclohexyl-2-hydroxymethyl-äthylenimins (I). 11,2 g 1-Cyclohexyl-2-hydroxymethyl-äthylenimin wurden mit 80 cm³ Diäthylcarbonat unter Zusatz von ca. 0,25 g Natriumäthylat 7 Std. unter Rückfluss erhitzt.



Nach dem Zusatz von Wasser wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und der Rückstand der ätherischen Lösung im Hochvakuum destilliert. Ausbeute: 63%. Sdp. 88—89°/10⁻² Torr; n_D²⁰ = 1,4613.

C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N	Ber. C 63,38	H 9,32	N 6,17%
(227,2)	Gef. „ 63,45	„ 9,51	„ 6,35%

Carbaminsäure-ester des 1-Cyclohexyl-2-hydroxymethyl-äthylenimins (II). 32 g des obigen Äthylcarbonates wurden im Stahlrohr mit überschüssigem flüssigem Ammoniak 12 Std. auf 45° erwärmt. Nach Abdunsten des NH₃ nahmen wir den öligen Rückstand in Benzin auf und kühlten auf -20°. Unter Reiben mit einem Glasstab kristallisierten 2,5 g des Carbaminates aus (Ausbeute: 7,5%). Smp. 125° (aus Petroläther + Äther). Wasserlöslich.

C ₁₀ H ₁₈ O ₂ N ₂ (198,2)	Ber. N 14,14%	Gef. N 14,58%
---	---------------	---------------

Äthylkohlsäure-ester des 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-äthylenimins. Darstellung ähnlich wie oben für das Cyclohexyl-Analogon angegeben. Sdp. 105—109°/0,02 Torr; n_D²⁰ = 1,5144. Unlöslich in H₂O.

C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N Äq.-Gew.	Ber. 235,3	Gef. 229,2 ⁷⁾
---	------------	--------------------------

Wir danken den Herren *R. Renfer*, *R. Schweizer* und *W. Vogel* für Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Die IR.-Kurve Fig. 1 verdanken wir Herrn Prof. Dr. *H. Günthard*, Eidg. Technische Hochschule, Zürich. Die Kurven der Fig. 2 wurden bereits im Zusammenhang mit einer früheren Publikation¹⁾ aufgenommen.

Zusammenfassung.

Durch Reduktion substituierter Äthylenimincarbonsäureester mit Lithiumaluminiumhydrid konnten die entsprechenden Äthylenimin-carbinole erhalten werden. Ihre Eigenschaften sowie die Darstellung einiger Derivate werden beschrieben.

Forschungsabteilung der *Siegfried-Aktiengesellschaft*,
Zofingen.

⁷⁾ Vgl. Fussnote d) von Tab. I.