

bei 221° unter Zersetzung schmilzt, in Äther unlöslich, in Wasser und Alkohol leicht löslich ist.

0.1360 g Subst.: 7.2 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{27}H_{28}O_4N_2Cl_2$. Ber. N 6.2. Gef. N 6.0.

Pikrinsäure gibt ein in Alkohol und Benzol schwer lösliches Pikrat vom Schmp. 212°.

Universität Genf, Laboratorium für organische Chemie.

**211. J. v. Braun, K. Heider und E. Müller:
Bromalkylierte aromatische Amine. (I. Mitteilung.)**

{Aus dem Chem. Institut der Universität und Techn. Hochschule Warschau.]

(Eingegangen am 4. Oktober 1917.)

Verbindungen basischer Art, in welchen ein chlor-, brom- oder jodhaltiger Alkylrest an den Stickstoff angegliedert ist, sind bis jetzt nur in dem Gebiete der aliphatischen Amine bekannt. Sie zeichnen sich, einerlei, ob es sich um primäre, sekundäre oder tertiäre Basen handelt, durch einen labilen Bau aus und fallen leicht der intra- oder extramolekularen Alkylierung anheim; das gilt insbesondere für die primären Basen, die zuerst vom β -Chlor- (resp. Brom-)äthylamin, $Cl.(CH_2)_2.NH_2$, an aufwärts bis zum ϵ -Chloramylamin, $Cl.(CH_2)_5.NH_2$, von Gabriel und seinen Schülern erhalten worden sind ¹⁾, und deren Reihe der eine von uns bis zum zwölften Glied verlängerte ²⁾; in etwas geringerem Maße gilt das für die tertiären Basen, wie z. B. $(CH_3)_3N.(CH_2)_2.Cl$, $C_5H_{10} > N.(CH_2)_3.Br$, deren Kenntnis wir besonders den Untersuchungen von Gabriel, Marckwald, Knorr und ihren Schülern ³⁾ verdanken: namentlich die chlorhaltigen unter ihnen sind so weit beständig, daß sie sich unzersetzt überdestillieren und einige Zeit in der Kälte aufbewahren lassen. Für Umsetzungen synthetischer Art scheinen aber auch sie zu labil gebaut zu sein, wenigstens haben sie nach dieser Richtung noch keine Anwendung gefunden; es mag sein, daß ihre nicht ganz leichte Darstellung daran mit die Schuld trägt.

Daß der Übergang des aliphatischen Stickstoffs in aromatischen Stickstoff die Beständigkeit dieser Klasse von Verbindungen wesent-

¹⁾ B. 21, 567, 2673 [1888]; 24, 3232 [1891]; 25, 421 [1892].

²⁾ J. v. Braun und Mitarbeiter, B. 38, 2340 [1905]; 39, 4110 [1906]; 44, 1464 [1911]; 45, 1970 [1912]; 46, 228 [1913].

³⁾ B. 29, 2389 [1896]; 34, 3541 [1901]; 37, 3507 [1904]; 39, 1420 [1906].

lich erhöhen würde, war von vornherein nicht mit voller Bestimmtheit anzunehmen: dagegen sprach die große Energie, mit der aus Methylanilin und 1.5-Dibrompentan, $\text{Br} \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{Br}$, das quartäre Produkt $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N} < \text{C}_5\text{H}_{10}$ gebildet wird, dessen Entstehung über das —



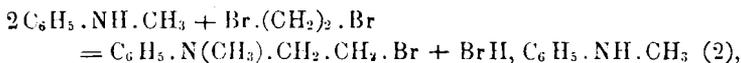
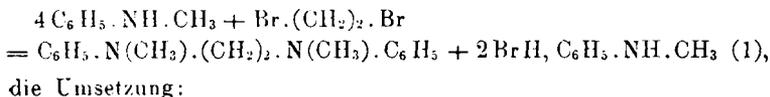
offenbar sehr unbeständige — Zwischenglied $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{Br}$ hinwegführen muß¹⁾. Um so auffallender war für uns nun die Wahrnehmung, daß, wenn man aus Methylanilin und Äthylenbromid das Diphenyldimethyläthylendiamin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, bereitet, man stets einen ganz geringen basischen, ätherlöslichen, bromhaltigen Vorlauf bekommt. Dieses bei Anwendung von vier Molekülen Methylanilin und einem Molekül Äthylenbromid in winziger Menge entstehende Nebenprodukt, dessen Auftreten scheinbar allen, die mit der einfachen Reaktion bis jetzt zu tun hatten, entgangen ist, ist ganz beständig und lenkte unsere Aufmerksamkeit auf sich. Wir fanden, daß seine Menge bei Anwendung eines erheblichen Überschusses an Äthylenbromid, sich gewaltig steigern läßt (bis fast zur Hälfte des Gewichts des angewandten Methylanilins), daß es durch Destillation leicht in reinem Zustand erhalten werden kann und nichts anderes wie Bromäthyl-methyl-anilin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{Br}$, darstellt. Wir stellten ferner fest, daß es eine so weit beständige Verbindung darstellt, daß es für alle Umsetzungen Verwendung finden kann, die man einerseits im Benzolkern eines tertiären aromatischen Amins vorzunehmen pflegt (Bromierung, Nitrierung, Nitrosierung, Kondensation mit Formaldehyd usw.), für die sich andererseits der tertiäre Stickstoff eignet, und welche drittens — und das war die Hauptsache — für ein aliphatisch gebundenes Bromatom charakteristisch sind: es gibt keine Umsetzung des Bromäthyls, die sich nicht auf das Bromäthyl-methylanilin übertragen ließe (Kondensation mit primären, sekundären und tertiären Basen, mit Cyankalium und Natriummalonester, Fittigsche und Friedel-Craftsche Reaktion, Umsetzung nach Grignard usw.), so daß man es hier wohl mit einer der reaktionsfähigsten Substanzen zu tun hat, die die organische Chemie kennt. Das Studium des Bromäthyl-methylanilins und der analogen, von anderen sekundären aromatischen Basen ableitbaren Verbindungen (auf die wir in der nächsten Mitteilung eingehen werden), wird zweifellos eine Fülle neuer Repräsentanten aus dem Gebiete der verschiedensten Körperklassen zugänglich machen.

¹⁾ J. v. Braun, B. 41, 2156 [1908]. Ganz ähnlich liegt noch unveröffentlichten Versuchen zufolge die Sache beim 1.4-Dibrombutan.

Wie sich das 1.5-Dibrompentan und das 1.4-Dibrombutan dem Methylanilin gegenüber verhalten, ist schon oben erwähnt worden. Das zwischen ihnen und dem Äthylenbromid stehende 1.3-Dibrompropan schließt sich dem niederen Homologen insofern an, als die Reaktion mit Methylanilin primär auch glatt zur Bildung der entsprechenden gebromten Base führt; diese erleidet aber bei höherer Temperatur viel leichter eine Veränderung, so daß wir sie durch Destillation noch nicht rein isolieren konnten. Sobald es die äußeren Umstände erlauben werden, hoffen wir aber, das Ziel durch Anwendung sehr niedrigen Drucks zu erreichen.

Versuchs-Teil.

Werden 4 Mol. Methylanilin mit 1 Mol. Äthylenbromid auf dem Wasserbade erwärmt, so findet neben der Hauptreaktion:



nur in ganz untergeordnetem Betrage statt, ihr Umfang wächst aber außerordentlich schnell, wenn man das Mengenverhältnis der zwei Ausgangsverbindungen zugunsten des Bromids verschiebt.

Ganz zufriedenstellende Resultate erhält man, wie wir nach einer Reihe von Vorversuchen fanden, wenn man, ohne das Äthylenbromid in gar zu starkem Überschuß zu verwenden, davon die ca. 2½-fache Gewichtsmenge des Methylanilins nimmt, was ungefähr dem Verhältnis 4 Mol. Base : 6 Mol. Bromid entspricht. Man erwärmt das Gemisch 11 bis 12 Stunden auf dem Wasserbade, macht unter Kühlung schwach salzsauer, zieht das unverbrauchte Äthylenbromid (rund die Hälfte des angewandten), das durch einmalige Destillation in reiner Form wiedergewonnen werden kann, mit Äther aus, setzt unter Kühlung das Gemenge von Methylanilin, Bromäthyl-methylanilin und Diphenyldimethyl-äthylendiamin mit Alkali in Freiheit, nimmt mit Äther auf, trocknet nur kurze Zeit (2½—3 Stunden) über Stangenkali und destilliert im Vakuum. Je besser das Vakuum ist, um so glatter verläuft die Destillation. Unter 3 mm verflüchtigt sich bis gegen 120° eine im wesentlichen aus Methylanilin bestehende Fraktion (30% der angewandten Base), die ohne weiteres auch nach längerem Stehen zu einer zweiten Darstellung verwendet werden kann; von 120° bis gegen 140° destilliert die Hauptmenge des gebromten Produkts ohne besondere Erscheinungen; über 140° kommt noch ein kleiner, bromhaltiger Nachlauf, es macht sich aber bei dieser Temperatur eine Bromwasserstoff-Abspaltung bemerkbar, und der Druck pflegt zu steigen: ohne Rücksicht darauf zu nehmen, destilliert man, bis die Temperatur der

Dämpfe etwa 190° beträgt, wo der Druck wieder gewöhnlich auf das ursprüngliche Niveau sinkt. Erhitzt man weiter, nachdem man die Vorlage gewechselt hat, so destilliert von 193—196° das bereits bekannte Äthylen-diaminderivat, dessen Menge auch rd. 30 % beträgt, und das nach kurzer Zeit in der Vorlage erstarrt.

Die mittlere Fraktion liefert beim nochmaligen Destillieren unter 2 mm einen kleinen, noch Methylanilin enthaltenden Vorlauf (70—117°), dann bei 117—123° die Hauptmenge, die das reine gebromte Amin darstellt und im Durchschnitt 35 % vom Gewicht des angewandten Methylanilins beträgt, und innerhalb der nächsten 15° einen geringen Nachlauf, der aber für manche Umsetzungen noch gut benutzt werden kann. Wendet man noch mehr Äthylenbromid an, so kann die Ausbeute an Bromäthyl-methylanilin auf über 40 % vom Gewicht des Methylanilins gesteigert werden, praktisch lohnt es sich indessen kaum, mit so großem Überschuß zu arbeiten. Etwas geringer wird die Ausbeute, wenn man keine Ölpumpe zur Verfügung hat und im Vakuum der Wasserstrahlpumpe arbeiten muß: die erste Fraktion (Methylanilin) siedet dann (unter 13 mm) unter allmählicher Temperatursteigerung bei 90—140°, bei der mittleren (bis etwa 205°) machen sich eine umfangreichere Bromwasserstoff-Abspaltung, Schwankungen des Manometers und Stoßen des Kolbeninhalts bemerkbar, immerhin läßt sich bei nicht zu großen Substanzmengen (bis zu 100 g Methylanilin) und schnellem Arbeiten die Destillation gut bewerkstelligen. Das zweite Fraktionieren verläuft dann glatt und läßt die Hauptmenge unter 13 mm bei 140—144° übergehen.

Frisch destilliert stellt das Bromäthyl-methylanilin eine nur wenig gelb gefärbte, ziemlich schwere, vollkommen klare Flüssigkeit von nur schwachem Geruch dar.

0.1545 g Sbst.: 0.2869 g CO₂, 0.0854 g H₂O, 0.0571 g Br¹⁾.

C₉H₁₂NBr. Ber. C 50.47, H 5.61, Br 37.38.

Gef. » 50.64, » 5.59, » 36.96.

Beim Stehen färbt sich die Base dunkel, verändert sich aber so wenig, daß sie selbst nach drei Wochen mit Äther nur eine kleine Trübung gibt und beim Destillieren ziemlich vollständig in früheren Grenzen übergeht. Bei höherer Temperatur geht die Veränderung bedeutend schneller vor sich: sie führt zur Bildung einer ätherunlöslichen, dunklen, klebrigen Masse, die sich leicht in warmem Wasser löst, die Eigenschaften eines quartären Ammoniumbromids besitzt und wohl durch Einwirkung mehrerer Moleküle auf einander im Sinne einer Alkylierung zustande kommt.

¹⁾ Nach Dennstedt.

Mit ätherischer Pikrinsäure scheidet die ätherische Lösung der Base zunächst nichts ab; erst allmählich setzen sich schöne gelbe Krystalle des Pikrats ab, die bei 125° schmelzen.

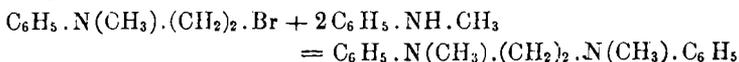
Beim Stehen mit Jodmethyl in der Kälte verbindet sich die Base damit langsam zum normalen farblosen Jodmethylat, das in Alkohol leicht löslich ist und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther bei 122° schmilzt.

0.2940 g Sbst.: 10.8 cem N (24°, 549 mm).

$C_{10}H_{15}NBrJ$. Ber. N 3.93. Gef. N 4.07.

Dasselbe Produkt entsteht auch, wenn man die Komponenten im offenen Gefäß erwärmt. Ganz anders sind aber die Erscheinungen, die man beim Erwärmen des Bromäthyl-methylanilins mit Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr auf dem Wasserbade beobachtet: es tritt bald Dunkelfärbung auf, und der Inhalt des Rohres, in dem ein starker Druck herrscht (Brommethyl?), verwandelt sich in eine zähe, schwarze Masse, die beim Lösen in Alkohol und Fällen mit Äther einen dunkelvioletten, fast schwarzen Brei von bei 117° schmelzenden Krystallen ergibt. Ihrer Zusammensetzung nach entspricht die neue Verbindung annähernd der Formel $C_{10}H_{14}NBrJ_2$, ihre Konstitution, insbesondere die Haftstellen des Broms und des Jods, haben wir aber noch nicht ermitteln können.

Die Konstitution des Bromäthyl-methylanilins läßt sich am einfachsten durch das Verhalten gegen Methylanilin beweisen. Erwärmt man es damit mehrere Stunden auf dem Wasserbade, so findet vollständige Umsetzung nach der Gleichung:



statt, und aus der mit Alkali versetzten Reaktionsmasse läßt sich nach dem Abtreiben des Methylanilins mit Wasserdampf das reine Diphenyl-dimethyl-äthylendiamin (Schmp. 51°) isolieren.

Mit derselben Leichtigkeit verläuft die Kondensation mit anderen sekundären und primären Basen und zum Teil auch die Anlagerung an tertiäre Amine. Erwärmt man z. B. die Base 6 Stunden in der Wasserbad-Kanone mit alkoholischem Dimethylamin (2 Mol.), macht den Rohrinhalt salzsauer, vertreibt den Alkohol und setzt viel Alkali zu, so scheidet sich neben einer kleinen Menge einer Verbindung von quartärem Charakter das

Phenyl-trimethyl-äthylendiamin, $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$, ab, das nach dem Aufnehmen in Äther und Trocknen nach einem kleinen Vorlauf unter 23 mm bei 142—146° (Hauptmenge 144—146°) siedet und sich sofort als rein erweist.

0.1768 g Sbst.: 0.4811 g CO_2 , 0.1580 g H_2O .

$C_{11}H_{18}N_2$. Ber. C 74.16, H 10.11.

Gef. » 74.22, » 10.10.

Es stellt eine farblose Flüssigkeit von intensivem basischem Geruch dar und entsteht in einer 75%₀ betragenden Ausbeute.

Das Platinsalz ist in Wasser leicht löslich und zersetzt sich beim Eindampfen der wäßrigen Lösung. Das Pikrat löst sich schwer in kaltem Alkohol, stellt gelbe, bei 171° schmelzende Blättchen dar und enthält der Analyse zufolge zwei Moleküle Pikrinsäure.

0.1140 g Sbst.: 18 ccm N (22°, 744 mm).

$C_{23}H_{24}O_4N_8$. Ber. N 17.61. Gef. N 17.64.

Vermischt man das Bromäthyl-methylanilin mit 33-proz. Trimethylamin und erwärmt mehrere Stunden in der Wasserbad-Kanone oder, besser, läßt zwei Tage in der Kälte stehen, so fällt Äther fast quantitativ das [β -(Phenyl-methyl-amino)-äthyl]-trimethylammoniumbromid, $C_6H_5.N(CH_2).CH_2.CH_3.N(CH_3)_3.Br$, als sehr hygroskopische Krystallmasse, die, falls man in der Kälte gearbeitet hat, sofort rein weiß, anderenfalls meist bräunlich gefärbt ist, sich leicht in Alkohol löst und bei 165° schmilzt.

0.1322 g Sbst.: 0.922 g AgBr.

$C_{12}H_{21}N_2Br$. Ber. Br 29.30. Gef. Br 29.67.

Mit anderen tertiären Basen führt die Reaktion, wie uns orientierende Versuche zeigten, teils (z. B. beim Triäthylamin) auch zur Bildung von quartären Verbindungen, teils (z. B. beim Chinolin und verschiedenen Vertretern der Alkaloidreihe) zur Bildung von bromwasserstoffsäuren Salzen dieser tertiären Basen. Ob dabei der Rest des Bromäthyl-methylanilins als Methylvinylanilin, $C_6H_5.N(CH_3).CH:CH_2$, zutage tritt, scheint uns zweifelhaft, denn diese Base, der erste Repräsentant des langgesuchten Typus von Vinylaminen, zeichnet sich, wie wir in einer folgenden Mitteilung zeigen werden, durch große Unbeständigkeit aus und kann nur unter besonderen Bedingungen (ausgehend vom Additionsprodukt des Bromäthyl-methylanilins an Trimethylamin) gefaßt werden. Seine Isolierung gelingt jedenfalls nicht durch Einwirkung von Alkali auf die gebromte Base; es findet hierbei, wenn man mit festem Kaliumhydroxyd oder einer konzentrierten wäßrigen Lösung arbeitet, unter Braunfärbung eine tiefgreifende Zersetzung statt, deren Produkte sehr unerquicklicher Art sind.

Wie das Dimethylanilin verschluckt das Bromäthyl-methylanilin in Eisessig-Lösung glatt 2 Atome Brom, das Bromierungsprodukt ist aber ölig; dasselbe gilt auch für das Produkt der Nitrierung, das auch nach 8-tägigem Stehen in Eis nicht zur Krystallisation zu bringen war. Leicht läßt sich dagegen in krystallinischer Form die *p*-Nitrosoverbindung $NO.C_6H_4.N(CH_3).(CH_2)_2.Br$ fassen. Man bringt ganz wie beim Dimethylanilin Natriumnitrit und Salzsäure zur Einwirkung, versetzt die saure Lösung, aus der selbst bei längerer Abkühlung sich das

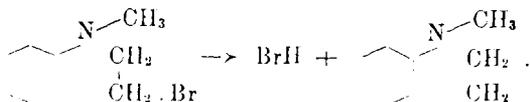
neue Chlorhydrat nur in Spuren abscheidet, sofort mit vorgekühlter Natriumbicarbonat-Lösung und zieht die grüne Fällung mit Äther aus. Beim Verdunsten des Äthers hinterbleibt die neue Verbindung in Form einer fein-kristallinischen grünen Masse. Man löst zur Reinigung in möglichst wenig heißem Alkohol und fällt mit Petroläther, wobei etwa die Hälfte rein vom Schmp. 70° abgeschieden wird. Der Rest kann durch Verdunsten des Filtrats und Zerreiben des Rückstandes mit Petroläther auch noch recht rein gewonnen werden.

0.1630 g Sbst.: 16.1 ccm N (21°, 756 mm).

$C_9H_{11}ON_2Br$. Ber. N 11.47. Gef. N 11.20.

In fester Form ist das *p*-Nitroso-bromäthyl-methylanilin ganz haltbar. Läßt man es mit alkoholischem Trimethylamin stehen und fällt mit Äther, oder auch leitet man Stickstofftrioxyd in der berechneten Menge in eine alkoholische Lösung von [Phenylmethylamino-äthyl]-trimethyl-ammoniumbromid und setzt gleichfalls Äther zu, so erhält man in beiden Fällen dieselbe dunkelbraune, etwas klebrige Fällung, die insofern von Interesse ist, als sie ein durch die Gegenwart des Komplexes $.N(CH_3)_3.Br$ wasserlöslich gemachtes Nitrosodimethylanilin, nämlich die Verbindung $NO.C_6H_4.N(CH_3).CH_2.CH_2.N(CH_3)_3.Br$ darstellt: die Farbe der wäßrigen Lösung ist genau so rein grün wie die der ätherischen Lösung des Nitroso-dimethylanilins; sie geht auf Zusatz von Säuren in oliv, dann in Braungelb über.

Wenn man Bromäthyl-methylanilin mit Aluminiumchlorid zusammenbringt, am besten, wenn man es, gelöst in der doppelten Gewichtsmenge Petroläther, auf die gleiche Gewichtsmenge mit wenig Petroläther überschichteten Aluminiumchlorids tropfen läßt, so beginnt sehr bald eine gelinde Reaktion unter Entbindung von Bromwasserstoff; zur Vervollständigung erwärmt man noch 4—5 Stdn. auf gelinde siedendem Wasserbade, wobei sich das Aluminiumchlorid allmählich aufbläht, aber nicht zu einem Öl zerfließt; man zersetzt mit Eiswasser, macht alkalisch und treibt Wasserdampf durch: der größere Teil des Reaktionsproduktes bleibt als dickes, braunes, ganz schwach bromhaltiges Öl zurück; es verdankt seine Entstehung offenbar dem Bromwasserstoff-Austritt zwischen mehreren Molekülen der gebromten Base; der kleine mit Wasserdampf flüchtige Teil (30—35 %) ist ganz schwach bromhaltig und enthält im wesentlichen das durch intramolekularen Bromwasserstoff-Austritt gebildete *N*-Methyl-dihydroindol:



Dieses läßt sich darin nachweisen, wenn man beim Fraktionieren den niederen (um 215° siedenden) Teil, der sich als bromfrei erweist, absondert und an Pikrinsäure und Jodmethyl bindet.

Das Pikrat, das in den für Methyl-dihydroindol charakteristischen gelben Tafeln krystallisierte, zeigte den richtigen Schmp. 155°¹⁾.

0.1911 g Sbst.: 27.1 ccm N (24°, 752 mm).

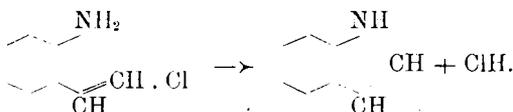
$C_{13}H_{14}O_7N_4$. Ber. N 15.46. Gef. N 15.73.

Das Jodmethylat, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 194—195° schmolz, konnte direkt mit einem kürzlich von dem einen von uns und L. Neumann dargestellten Präparat²⁾ identifiziert werden.

0.1566 g Sbst.: 0.1340 g AgJ.

$C_{10}H_{14}NJ$. Ber. J 46.18. Gef. J 46.58.

Die Bildung des Methyl-dihydroindols auf diesem Wege scheint uns im Augenblick mehr theoretisch als praktisch interessant zu sein und zwar als erste Reaktion, die durch Ringschluß zu einem hydrierten Körper der Indolreihe führt, und die gewissermaßen das Gegenstück zu der Lippsschen Indolsynthese³⁾ aus *o*-Amino-*o*-chlorstyrol bildet:



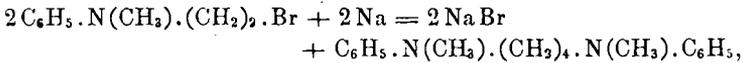
Wir halten es indessen, da man die Reaktion zweifellos auf zahlreiche Derivate und Homologe des Bromäthyl-methylanilins wenden können, für sicher, daß sie in manchen Fällen auch praktisch für die Darstellung von sonst schwer oder gar nicht zugänglichen Hydro-indol-Derivaten von Wert sein wird.

Viel einheitlicher als die Friedel-Craftssche Reaktion verläuft beim Bromäthyl-methylanilin die Fittigsche Umsetzung. Vermischt man die Base mit dem gleichen Gewicht trocknen Äthers und setzt fein geschnittenes Natrium im Überschuß (2 Atome) zu, so beginnt nach gelindem Anwärmen eine Reaktion, die sich wie gewöhnlich durch die Blaufärbung des Natriums bemerkbar macht und langsam (nach 1—1½ Tagen) zu Ende läuft. Wenn sich eine Probe des Filtrats als bromfrei erweist, verdünnt man mit Äther, filtriert und fraktioniert das Filtrat. Man erhält einen kleinen Vorlauf, der im wesentlichen aus Methyläthylanilin besteht und bei 186—190° unter 5 mm

¹⁾ Wenzing, A. 239, 246 [1887]. ²⁾ B. 49, 1283 [1916].

³⁾ B. 17, 1067 [1884].

eine Hauptfraktion, als dickes, farbloses Öl, das sehr bald erstarrt und sich als *symm.* Diphenyl-dimethyl-tetramethyldiamin:



erweist.

0.1326 g Sbst.: 0.3908 g CO₂, 0.1086 g H₂O.

C₁₈H₂₄N₂. Ber. C 80.6, H 8.96.

Gef. » 80.3, » 9.1.

Die Verbindung, die in einer Ausbeute von über 80 % der Theorie gefaßt werden kann, schmilzt bei 81°, liefert ein aus Alkohol schön krystallisierendes Pikrat vom Schmp. 173°, beim Erwärmen mit Jodmethyl ein in Alkohol schwer lösliches Dijodmethylat vom Schmp. 180°:

0.1358 g Sbst.: 0.1150 g AgJ.

C₂₀H₃₀N₂J₂. Ber. J 46.01. Gef. J 45.8,

und erweist sich identisch mit dem Produkt der Umsetzung von 1.4-Dibrombutan mit Methylanilin; man muß diese Umsetzung, entsprechend den früher¹⁾ beim Dibrompentan und Methylanilin gemachten Erfahrungen, mit stark überschüssigem Methylanilin durchführen und im übrigen ganz wie damals angegeben wurde, verfahren. — Daß das *symm.* Diphenyl-dimethyl-tetramethyleudiamin mit Oxydationsmitteln eine lebhaft, grünblaue Färbung zeigt und nach oben hin das letzte Glied in der Di-, Tri- und Tetramethylenreihe ist, dem diese Eigenschaft noch zukommt, wurde vor einiger Zeit schon hervorgehoben²⁾. — Die leichte synthetische Bildung der beiderseits an Stickstoff gebundenen Tetramethylenkette legte natürlich den Gedanken nahe, ob es nicht möglich wäre, diese Kette als Ganzes, beiderseits an Halogen gebunden herauszuschälen und so vom Äthylenbromid aus über das Methylanilin als Zwischenhilfsglied zu den bis jetzt noch recht schwer zugänglichen und für vielerlei Synthesen wertvollen 1.4-Dihalogenverbindungen des Butans zu gelangen. Bekanntlich läßt sich diese Aufgabe auf dem Wege, der vom 1.3-Dibrompropan über das Phenoxybrompropan, C₆H₅O.(CH₂)₃.Br, und Diphenoxyhexan, C₆H₅O.(CH₂)₆.OC₆H₅, zu den 1.6-Dihalogenhexan-Verbindungen³⁾ und vom 1.4-Dibrombutan, Br.(CH₂)₄.Br, zu 1.8-Dihalogenoctan-Verbindungen⁴⁾ führt, für das Äthylenbromid nicht lösen, da Brom- und Jodphenetol, J.(CH₂)₂O.C₆H₅, mit Natrium fast ausschließlich Äthylen liefern³⁾. Nach Vorversuchen, die wir in dieser Richtung einstweilen mit dem einfachsten in

¹⁾ J. v. Braun, B. 41, 2158 [1908]. ²⁾ B. 49, 2610 [1916].

³⁾ Hamonet, C. r. 136, 96 [1903].

⁴⁾ J. v. Braun, B. 42, 4541 [1909].

Betracht kommenden Mittel, dem Bromcyan, gemacht haben, verläuft aber die Reaktion nicht glatt: man erhält zwar nach halbstündigem Erwärmen der Base mit Bromcyan auf dem Wasserbade reichliche Mengen von Phenyl-methyl-cyanamid, $C_6H_5.N(CH_3).CN$, 1.4-Dibrombutan war aber nicht zu fassen; möglicherweise — die Verhältnisse sollen noch genauer untersucht werden — zerfällt es im Augenblick der Entstehung in Brombutylen, $Br.(CH_2)_2.CH:CH_2$, oder Butadien, $CH_2:CH.CH:CH_2$, und Bromwasserstoff.

Bei der Beständigkeit, welche das Bromäthyl-methylanilin Wasser und verdünntem Alkohol gegenüber zeigt, war von vornherein zu erwarten, daß es unschwer in wäßriger, resp. alkoholischer Lösung mit Natriumalkoholaten, resp. -phenolaten, mit Cyankalium usw. nach Art der gewöhnlichen Bromalkyle reagieren würde. Das ist auch in der Tat der Fall.

Die Phenol-Kondensation haben wir gleich an zwei etwas komplizierteren Beispielen, die uns pharmakologisches Interesse boten, studiert: am *p*-Acetamino-phenol, $CH_3.CO.NH.C_6H_4.OH$, und am Morphin.

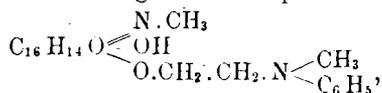
Die mit 1 Mol. Natriumäthylat versetzte alkoholische Lösung des *p*-Acetamino-phenols reagiert auf Zusatz der gebromten Base sehr schnell beim Anwärmen auf dem Wasserbade unter Abscheidung von Bromnatrium. Setzt man nach etwa 2 Stdn. Wasser zu, so fällt das Kondensationsprodukt, $CH_3.CO.NH.C_6H_4.O.CH_2.CH_2.N(CH_3).C_6H_5$, das man am einfachsten wohl als ω -[Methyl-phenyl-amino]-phenacetin bezeichnen kann, als bald erstarrendes Öl in der fast berechneten Menge aus. Es ist leicht in Alkohol, schwer in Äther, fast gar nicht in Petroläther löslich und wird aus seiner konzentrierten, alkoholischen Lösung durch Petroläther in glänzenden Krystallblättchen vom Schmp. 102° gefällt.

0.1242 g Sbst.: 0.3265 g CO_2 , 0.0794 g H_2O .

$C_{17}H_{20}O_2N_2$. Ber. C 71.83, H 7.02.

Gef. » 71.70, » 7.14.

Die Verbindung, die sich vom Phenacetin dadurch unterscheidet, daß sie in verdünnten Säuren leicht löslich ist, zeigt einem freundlichst von Hrn. Geh.-Rat Pohl in Breslau angestellten Versuch zufolge kaum noch die antipyretische Wirkung des Phenacetins. Das in ganz ähnlicher Weise dargestellte Morphinderivat,



das als ω -[Methyl-phenyl-amino]-dionin bezeichnet werden kann, stellt ein gelbes, nicht zum Erstarren zu bringendes Öl dar. Sein

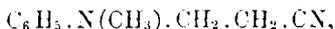
Chlorhydrat scheidet sich in Äther fest ab, zerfließt aber an der Luft und wird klebrig. Der Schmelzpunkt liegt nicht ganz scharf bei 110°.

0.1475 g Sbst.: 0.0883 g AgCl.

$C_{26}H_{32}O_3N_2Cl_2$. Ber. Cl 14.43. Gef. Cl 14.81.

Physiologisch wirkt die Verbindung so außerordentlich schwach im Vergleich zum Dionin, daß man sagen kann, die Wirkung des letzteren sei durch Einführung der zweiten basischen Gruppe so gut wie vollständig vernichtet worden.

Kocht man das Bromäthyl-methylanilin in alkoholisch-wäßriger Lösung mit überschüssigem Cyankalium ($2\frac{1}{2}$ Mol.) 7 Stdn. lang auf dem Wasserbade und fällt mit Wasser, so scheidet sich ein bromfreies Öl ab, das einen kleinen, beim Erkalten fest werdenden Rückstand (A) hinterlassend, unter 23 mm bei 186° in einer Ausbeute von 70 % destilliert, eine farblose, schwach und ganz angenehm riechende Flüssigkeit darstellt und die Zusammensetzung des zu erwartenden β -[Phenyl-methyl-amino]-propionitrils,



besitzt.

0.1037 g Sbst.: 0.2848 g CO_2 , 0.0718 g H_2O .

$C_{10}H_{12}N_2$. Ber. C 75.0, H 7.50.

Gef. » 74.6, » 7.69.

Die alkoholisch-wäßrige Flüssigkeit scheidet beim Verdampfen des Alkohols ein dickes, beim Erkalten fest werdendes Öl ab, das sich mit dem Destillationsrückstand A identisch erweist, leicht löslich in Alkohol und Wasser, schwer löslich in Äther ist, nach dem Umkrystallisieren bei 85° schmilzt und das durch partielle Verseifung des Nitrils entstandene Amid, $C_6H_5.N(CH_3).CH_2.CH_2.CO.NH_2$, darstellt.

0.1272 g Sbst.: 17.5 ccm N (19°, 756 mm).

$C_{10}H_{14}ON_2$. Ber. N 15.73. Gef. N 15.74.

Das Nitril der β -Methylphenylamino-propionsäure bietet interessante Verhältnisse beim Vergleich mit dem Nitril der Methylphenylamino-essigsäure, $C_6H_5.N(CH_3).CH_2.CN$, und anderen Derivaten aromatischer Basen, die den Cyanomethylrest $CN.CH_2$ am Stickstoff tragen: während diese Verbindungen dank der Nähe der Nitrilgruppe zum Stickstoff erstens so schwach basisch sind, daß sie von verdünnten Säuren gar nicht aufgenommen werden (darauf gründet sich ihre Reindarstellung¹⁾), ist das Propionsäurederivat bereits so stark basisch, daß es sich wie Dimethylanilin in verdünnten Säuren

¹⁾ J. v. Braun, B. 41, 2100 [1908].

löst, und während zweitens die quartären Jodmethylate der ersterwähnten Verbindungen schon bei relativ niedriger Temperatur dissoziieren und zwar gleichzeitig nach zwei Richtungen, unter Abspaltung von $J \cdot CH_3$ und von $J \cdot CH_2 \cdot CN$ (auf diese Doppel-Dissoziation hat der eine von uns seinerzeit die wohl bequemste Darstellung für das Jodacetoneitril gegründet¹⁾) — ist das Jodmethylat des Propionitril-Derivats ganz beständig, so daß man es aus den Komponenten ruhig durch Erwärmen auf dem Wasserbade gewinnen kann. Es krystallisiert aus Alkohol in schönen, glänzenden Kryställchen, die erst bei 132° unter Aufschäumen und Abspaltung von Jodmethyl schmelzen und bis zu dieser Temperatur ganz beständig sind.

0.1461 g Sbst.: 0.1144 g AgJ.

$C_{11}H_{15}N_2J$. Ber. J 42.05. Gef. J 42.31.

In der β -Stellung zum aromatischen Stickstoff übt also die Nitrilgruppe keinen wahrnehmbaren Einfluß auf dessen Eigenschaften mehr aus.

Am eigenartigsten von allen in dieser Mitteilung zu beschreibenden Umwandlungen des Bromäthyl-methylanilins ist seine Umsetzung mit Magnesium und weiterhin mit carbonylhaltigen Verbindungen. Die Umsetzung mit Magnesium selbst verläuft unter den üblichen Bedingungen normal und mit einer für das komplizierte Molekül immerhin überraschenden Leichtigkeit, die z. B. der des Brombenzols nicht nachsteht. Zersetzt man das Reaktionsprodukt in der gewöhnlichen Weise, so erhält man ein Basengemenge, das sich durch Destillation quantitativ in Methyl-äthyl-anilin, $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot C_2H_5$, (ca. 65 %) einerseits und Diphenyl-dimethyl-tetramethyldiamin, $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot (CH_2)_4 \cdot N(CH_3) \cdot C_6H_5$, (ca. 35 %) andererseits trennen läßt. Die synthetische Wirkung des Magnesiums entspricht also auch dem Durchschnitt bei anderen Umsetzungen analoger Art. Bringt man nun die mit Magnesium bereitete ätherische Lösung mit Ketonen, wie Aceton, Methyläthylketon, Acetophenon, zusammen, so bemerkt man zwar eine lebhaftere Umsetzung, es tritt auch Temperaturerhöhung ein, nach dem Zersetzen mit Ammoniak und Chlorammonium wird aber lediglich ein Gemenge von Methyläthylanilin und das Tetramethyldiamin-Derivat, und zwar in praktisch denselben Mengen wie ohne Ketonzusatz gewonnen.

Anders liegt die Sache bei Aldehyden: äußerlich ist die Umsetzung von denselben Erscheinungen wie bei den Ketonen begleitet, setzt man aber das basische Reaktionsprodukt in Freiheit, so zeigt sich, daß das Methyläthylanilin fehlt, daß also die Magnesiumverbin-

¹⁾ B. 41, 2130 [1908].

dung $C_6H_5.N(CH_3).(CH_2)_2.MgBr$ in Reaktion getreten ist. In der Tat erweist sich die höhere Fraktion nicht mehr als reines Diphenyl-dimethyl-tetramethyldiamin, besitzt keinen scharfen Siedepunkt, pflegt nicht zu erstarren, ist an Umfang größer und an Stickstoff ärmer, entsprechend dem Gehalt an der Oxybase von der allgemeinen Formel $C_6H_5.N(CH_3).CH_2.CH_2.CH(OH).R$. Die Isolierung dieser letzteren aus dem Gemenge ist nicht einfach und wird von Fall zu Fall studiert werden müssen. Wir haben sie einstweilen an einem Beispiel, nämlich bei Anwendung von *n*-Butyraldehyd, $CH_3.CH_2.CH_2.CHO$, durchgeführt. Fraktioniert man hier das Reaktionsprodukt (das mit Ammoniak nicht vollständig abgeschieden wird, und zu dessen Abscheidung man noch Natronlauge zusetzen muß), so verflüchtigt sich im Vakuum bis 170° nur ein minimaler Bruchteil; fast die ganze Menge geht unter 19 mm von etwa 180° bis gegen 230° kontinuierlich als gelblich gefärbtes Öl über, von dem nur die letzten Tropfen beim Abkühlen erstarren. Versetzt man nun das gesamte Destillat in ätherischer Lösung mit etwas überschüssiger Pikrinsäure, so fällt sofort ein voluminöser gelber Niederschlag aus, der bei 173° schmilzt und sich als das Pikrat des Diphenyl-dimethyl-tetramethyldiamins (vergl. S. 1645) erweist. Filtriert man nach einigen Minuten und läßt das Filtrat stehen, so färbt es sich allmählich rotgelb, dann rot und setzt ein neues prachtvoll rot gefärbtes Salz ab, das in langen, schönen Nadeln kristallisiert, in Alkohol schwer löslich ist, bei 120° schmilzt, und das Pikrat der Oxybase $C_6H_5.N(CH_3).(CH_2)_2.CH(OH).(CH_2)_2.CH_3$ darstellt.

0.1089 g Sbst.: 12.5 ccm N (16° , 754 mm).

$C_{19}H_{24}O_8N_4$. Ber. N 12.87. Gef. N 13.26.

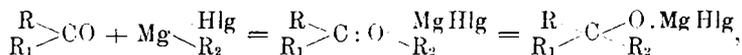
Die aus dem Pikrat in Freiheit gesetzte Base ist ölig, ziemlich geruchlos, in Wasser etwas löslich und gibt mit Platinchlorid eine Fällung in Form glänzender Blättchen, die sich genau so wie das Pikrat — selbst in konzentrierter Lösung — nicht sofort, sondern langsam und allmählich abscheiden. Das Platindoppelsalz schwärzt sich bei 212° und schmilzt unter Zersetzung bei 214° .

0.1533 g Sbst.: 0.0362 g Pt.

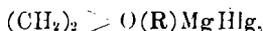
$C_{26}H_{44}O_2N_2Cl_6Pt$. Ber. Pt 23.66. Gef. Pt 23.61.

Welche Trennungswege man bei Anwendung anderer Aldehyde einzuschlagen haben wird, wird von Fall zu Fall zu untersuchen sein. Eine besondere Aufmerksamkeit dürften bei dieser Umsetzung natürlich aromatische Aldehyde wie Piperonal beanspruchen, da ihre Verwendung eine ganz neuartige Synthese von Substanzen des Adrenalin-typus, $[C_6H_5.N(CH_3).CH_2.CH_2.CH(OH).C_6H_3(OH)_2]$, in den Bereich des Greifbaren rückt.

Was nun den Unterschied in dem Verhalten der Ketone und der Aldehyde gegenüber einer ätherischen Lösung von $C_6H_5.N(CH_3).(CH_2)_2.MgBr$ betrifft, so scheint uns dafür nur eine Erklärungsmöglichkeit vorhanden zu sein, die nämlich, daß die erste Phase der Umsetzung eines carbonylhaltigen Körpers mit einem Magnesiumhalogenäthylat ganz allgemein in einer additionellen Vereinigung unter Erhöhung der Sauerstoffwertigkeit besteht, und daß erst die zweite Phase zu einer intramolekularen Verschiebung unter Bildung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung führt:



daß also die carbonylhaltige Verbindung zunächst die Rolle des Äthermoleküls übernimmt, das ja in ähnlicher Weise das Magnesiumhalogenäthylat bindet. Lassen es die sterischen Verhältnisse zu — und das wird meist der Fall sein —, so tritt auch die zweite Phase ein, wenn nicht, dann kommt es unter dem Einfluß des Wassers zu einem Zerfall unter Freiwerden der unveränderten Carbonylverbindung. Schon vor einer Reihe von Jahren hat der eine von uns diese Ansicht für den Fall der disubstituierten Säureamide, $R.CO.NR_2$, ausgesprochen ¹⁾, welche lebhaft mit Magnesiumhalogenalkylaten reagieren, durch verdünnte Säuren aber quantitativ regeneriert werden, während bekanntlich dialkylierte Formamide, $H.CO.NR_2$, nach Bouveault ²⁾ Aldehyde zu liefern imstande sind. Direkt wird sich wohl diese Ansicht nicht beweisen lassen, indirekt spricht für sie erstens die Fähigkeit der Magnesiumhalogenalkylate, sich an den Stickstoff der tertiären Basen zu addieren, und zweitens ihr Verhalten gegen Äthylenoxyd, mit dem sie nach Grignard ³⁾ erst den Komplex



dann unter Ringsprengung $R.(CH_2)_2.OMgHlg$ geben.

Ist diese Ansicht richtig, dann ist es nicht unwahrscheinlich, daß, sobald die Gruppierung $C_6H_5.N(CH_3)_2$ in größere Entfernung vom Halogen rückt, auch Ketonen gegenüber eine normale Reaktionsfähigkeit zu Tage treten wird, und das dürfte vielleicht schon bei dem γ -Brompropyl-methylanilin, $Br.(CH_2)_3.N(CH_3).C_6H_5$, der Fall sein. Bislang haben wir diese gebromte Base, wie in der Einleitung bemerkt, noch nicht rein fassen können. Setzt man überschüssiges Trimethylenbromid ganz so wie das Äthylenbromid mit Methylanilin um und fraktioniert, so bekommt man Methylanilin als niedrigste, das schon von

¹⁾ Nachr. der K. Ges. der Wiss. zu Göttingen 1903, Heft 4.

²⁾ C. r. 137, 987 [1903].

³⁾ C. r. 135, 1260 [1903]; Bl. (3), 29, 944 [1903].

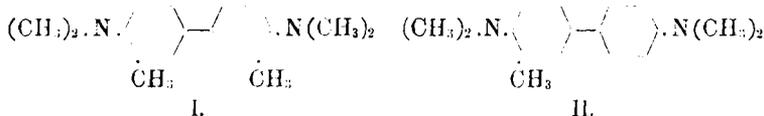
E. Fröblich¹⁾ dargestellte Diphenyl-dimethyl-trimethyldiamin, $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot (CH_2)_2 \cdot N(CH_3) \cdot C_6H_5$, als höchste Fraktion (über 200°); der dazwischenliegende Anteil, in welchem die gebromte Base enthalten ist, destilliert aber auch bei einem Druck von 3—4 mm unter starker Bromwasserstoff-Abspaltung (Hauptmenge um 140° herum), so daß wir nur ein teilweise zersetztes und 7—10 % Brom zu wenig enthaltendes Brompropyl-methylanilin fassen konnten. Eine weitere Herabsetzung des Druckes und der Siedetemperatur, die wir zurzeit leider mit unseren experimentellen Vorrichtungen nicht durchführen konnten, wird uns voraussichtlich später ans Ziel bringen, so daß das durch die Synthese des Bromäthyl-methylanilins bereits erschlossene Gebiet sich wohl noch außerordentlich erweitern lassen wird.

212. J. v. Braun und M. Mintz: Beiträge zur Kenntnis der sterischen Hinderung. III.

[Aus dem Chem. Institut der Universität und Techn. Hochschule Warschau.]

(Eingegangen am 4. Oktober 1917.)

In der ersten Mitteilung wurde vor einigen Jahren²⁾ über eine sehr eigenartige Erscheinung aus dem Gebiete der sterischen Hinderung berichtet: bei tertiären Diaminen der Diphenylmethanreihe stellte sich heraus, daß eine in einer Hälfte des Moleküls befindliche *ortho*-substituierte Dimethylaminogruppe keine Behinderungserscheinungen zeigt, wenn sich in der zweiten Hälfte des Moleküls eine analoge in *ortho*-Stellung nicht substituierte basische Gruppe befindet. Um zu entscheiden, ob man es bei dieser im Lichte unserer heutigen strukturellen Vorstellungen ganz rätselhaften Fernwirkung mit einem Ausnahmefall oder mit einer allgemeineren Erscheinung zu tun hat, haben wir angefangen, weiteres Material — und zwar zunächst noch im Bereich tertiärer aromatischer Basen — zu sammeln, und können heute über ein weiteres Paar von Aminen berichten, bei denen sich die oben erwähnten Erscheinungen wiederholen: es sind dies das *N*-Tetramethyl-*o*-folidin (I.) und *N*-Tetramethyl-*o*-methyl-benzidin (II.):



¹⁾ B. 40, 762 [1907].

²⁾ J. v. Braun und O. Kruber, B. 46, 3470 [1913].