

53. C. Mannich und E. Margotte: Über γ -Chlor-amine und ihre Umsetzungen.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Januar 1935.)

Chlorierte Amine, in denen Halogen und Stickstoff sich in 1.3-Stellung befinden, sind bisher nur vereinzelt beschrieben worden. Die Reaktionsfähigkeit des Chloratoms in derartigen Basen ist recht wenig untersucht. Luchmann¹⁾, welcher das γ -Chlor-butylamin hergestellt hat, gibt an, daß das Chlor gegenüber alkohol. Kali reaktions-träge ist, und daß man mit großem Überschuß an Kali und bei 180° arbeiten muß, um teilweise Salzsäure-Abspaltung zu bewirken.

Durch eine von C. Mannich angegebene Synthese sind 1.3-Keto-Basen²⁾ bequem herstellbar, die bei der Reduktion die zugehörigen Alkohol-Basen liefern. Wir haben gefunden, daß in letzteren der Austausch von Hydroxyl gegen Chlor leicht gelingt durch Thionylchlorid in Chloroform-Lösung. Aus dem 1-Dimethylamino-butanol-(3) entsteht so das 1-Dimethylamino-3-chlor-butan (I), aus dem 1-Piperidino-butanol-(3) das 1-Piperidino-3-chlor-butan. Beide chlorierte Basen sind dünnflüssige, stark alkalisch reagierende, in Wasser wenig lösliche Öle, welche im Vakuum unzersetzt destillierbar sind und schön krystallisierende Salze liefern. An ihnen ist die Reaktionsfähigkeit des in 3-Stellung zum Stickstoff befindlichen Chloratoms geprüft worden. Das 1-Dimethylamino-3-chlor-butan (I) zeigt gegenüber alkohol. Kali eine ähnliche Reaktions-Trägheit, wie sie für das γ -Chlor-butylamin beschrieben ist. Erst durch Erhitzen mit konz. alkohol. Kalilauge auf 180° gelingt es, das Chlor als Salzsäure herauszuspalten. Vielleicht ist dabei das Kaliumhydroxyd nicht einmal das wirksame Agens, sondern die Dimethylamino-Gruppe. Hingegen ist das Chloratom gegenüber Ammoniak und Aminen ziemlich beweglich. Es besteht somit ein auffälliger Unterschied in der Reaktions-Bereitschaft gegenüber Kaliumhydroxyd und Aminen. Die freien Chlor-Basen reagieren sogar mit sich selbst, wenn man sie zum Sieden erhitzt; in kurzer Zeit wandeln sie sich dabei in die salzsauren Salze ungesättigter Basen (II) um (die Stellung der Doppelbindung ist willkürlich angenommen). Durch Hydrierung liefert Dimethylamino-butan (II) glatt das bekannte Dimethylamino-butan³⁾.

Mit aromatischen Aminen, z. B. Anilin, sind die Chlor-Basen (I) leicht umzusetzen, wenn man im Ölbad auf etwa 150° erhitzt. Man gewinnt so Diamine vom Typus III; sie sind ölig, geben aber krystallisierbare Salze. Auch mit aliphatischen Aminen und mit Piperidin reagiert das Halogenatom der beiden Chlor-Basen befriedigend. Diese Diamine (IV) sind gleichfalls flüssig. Das 1.3-Bis-dimethylamino-butan gibt mit Methyljodid leicht ein krystallisierendes Bis-jodmethylat, welches eine neue Darstellungsweise des 1.3-Butadiens ermöglicht. Mit Silberoxyd liefert es eine zweifach quartäre Ammoniumbase, welche bei etwa 160° in Trimethylamin und 1.3-Butadien zerfällt; etwa 15% bleiben als graue, nach verbranntem Kautschuk riechende, von rauchender Salpetersäure kaum angreifbare Masse (wohl polymerisiertes Butadien) zurück. Das Butadien wurde

¹⁾ B. **29**, 1431 [1896].

²⁾ Arch. Pharmaz. **265**, 591 [1927], **255**, 266 [1917].

³⁾ A. **382**, 17 [1911].

durch den Siedepunkt (unterhalb 3°) und die beiden stereoisomeren Tetra-bromide⁴⁾ charakterisiert. Methylamin und Ammoniak geben je nach den Versuchs-Bedingungen mit den Chlor-Basen (I) Diamine vom Typus III oder Triamine vom Typus V. Die Reaktions-Fähigkeit des Chloratoms in den halogenierten Aminen erstreckt sich auch auf Basen vom Typus des Amino-äthanolis. Aus der Chlor-Base (I) und Amino-äthanol erhält man leicht den Diamino-alkohol (VI).

- I. $R_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(Cl) \cdot CH_3$ II. $R_2N \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot CH_3$
 III. $R_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH \cdot R') \cdot CH_3$ IV. $R_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NR_2) \cdot CH_3$
 V. $\{R_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)\}_2N \cdot R'$
 VI. $(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$
 VII. $R_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CH(CO_2R'')_2$
 VIII. $(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CH(CO_2C_2H_5) \cdot CO \cdot CH_3$
 IX. $(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$
 X. $(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CN$.

R_2N - = Dimethylamino- oder Piperidino-; R' = C_6H_5 , CH_3 , H ; R'' = C_2H_5 od. H .

Es sollen nunmehr Umsetzungen mit Natrium-malonester und Natrium-acetessigester folgen. Die chlorierten Basen (I) reagieren normal mit Natrium-malonester. Damit ist ein gangbarer Weg für die Synthese von δ -Amino-dicarbon-säuren (VII) und von δ -Amino-carbonsäuren gegeben. Schwieriger erfolgt der Umsatz des 1-Dimethylamino-3-chlorbutans (I) mit Natrium-acetessigester. Immerhin gelingt es, den Amino-ketonsäure-ester VIII zu gewinnen. Mit Bariumhydroxyd in verd. Alkohol erleidet er Keton-Spaltung und geht dabei in das *N*-alkylierte 1.5-Amino-keton (IX) über, dessen Keton-Charakter sich durch die normale Bildung eines Semicarbazons nachweisen läßt. Damit ist für diese Körperklasse eine neue gangbare Synthese gefunden, die freilich nur an diesem einen Beispiel bisher studiert worden ist.

Weiter ist der Ersatz des Chloratoms im 1-Dimethylamino-3-chlorbutan durch die Cyangruppe versucht worden. Mit konz. wäßriger Cyan-kalium-Lösung erfolgt in befriedigender Ausbeute Umsetzung zu dem Nitril X. Diese Reaktion bedeutet zugleich eine Synthese von *N*-substituierten γ -Amino-säuren, da wohl nicht zu bezweifeln ist, daß sich die Cyangruppe normal zur Carboxylgruppe auflösen läßt. Schließlich ist das 1-Dimethylamino-3-chlorbutan noch mit Phenyl-hydrazin in Reaktion gebracht worden. Unter sehr stürmischen Erscheinungen bildet sich dabei eine ölige, im Vakuum unzersetzt destillierbare Base, deren Analyse auf die Bruttoformel $C_{16}H_{14}N_2$ stimmt. Die Konstitution dieser Base ist bisher nicht aufgeklärt worden.

Beschreibung der Versuche⁵⁾.

1-Dimethylamino-3-chlorbutan (I).

100 g 1-Dimethylamino-butanol-(3), gewonnen durch Reduktion der zugehörigen Keto-Base⁶⁾ mit Natrium-amalgam in einer Ausbeute von 85%, werden in 200 g Chloroform gelöst und hierzu eine Mischung von 90 g Thionylchlorid und 100 g Chloroform tropfenweise unter Eis-Kühlung

4) B. **19**, 570 [1886].

5) Ausführlicher in der Dissertation von E. Margotte, Berlin 1930.

6) Arch. Pharmaz. **255**, 266 [1917].

gegeben. Nach 1-stdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbade werden das Chloroform und das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert; aus dem zurückbleibenden Hydrochlorid wird die Base mit 50-proz. Kalilauge in Freiheit gesetzt. Sie siedet unter 10 mm Druck bei 38—39° und bildet ein wasserhelles Öl, das sich bald schwach trübt. Ausbeute 85% d. Th.

Das Hydrochlorid läßt sich aus Aceton umkrystallisieren und schmilzt bei 168°.

0.1754 g Sbst.: 10.28 ccm n_{10} -AgNO₃. — 0.1269 g Sbst.: 0.2108 g AgCl (Carius).

C₆H₁₅NCl₂. Ber. Cl' 20.62, Cl 41.24.

Gef. „ 20.8, „ 41.1.

Das entsprechend hergestellte 1-Piperidino-3-chlor-butan (Ausbeute 80%) siedet unter 11 mm bei 90—91°. Sein Hydrochlorid schmilzt bei 208°.

1-Dimethylamino-butan (II).

20 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan wurden mit 35 g Dimethylanilin 7 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach einiger Zeit erfolgte Trennung in zwei Schichten, der Ansatz wurde aber nach weiterem Erhitzen wieder homogen. Beim Erkalten entstand ein Krystallbrei, aus dem starke Kalilauge ein Basen-Gemisch abschied, welches bei der Destillation als niedrigste Fraktion ein wasserhelles Öl vom Sdp. 89—91° lieferte. Das Hydrochlorid bildete sehr zerfließliche Krystalle, das Jodmethylat lange Nadeln vom Schmp. 151°.

0.1662 g Sbst.: 0.2128 g CO₂, 0.1000 g H₂O. — 0.1340 g Sbst.: 5.56 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₇H₁₆NJ. Ber. C 34.85, H 6.80, J 52.66.

Gef. „ 34.9, „ 6.7, „ 52.7.

1-Piperidino-butan (II): 10 g 1-Piperidino-3-chlor-butan werden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit erfolgt Scheidung in eine sirupöse und eine darauf schwimmende, ölige Schicht. Nun wird mit wenig Wasser durchgerieben, mit starker Kalilauge geschüttelt und das abgeschiedene Öl destilliert. Die neue Base (Ausbeute 80%) siedet unter 12 mm Druck zwischen 59° und 61°. Das Pikrat (aus Alkohol) schmilzt bei 91°.

1-Dimethylamino-3-anilino-butan (III): 5 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan werden mit 10 g Anilin und etwas Kupferbronze 5 Stdn. auf 150° erhitzt. Bei der Aufarbeitung des sehr dunklen Reaktionsproduktes erhält man die neue Base in einer Ausbeute von 50% als Öl vom Sdp.₁₄ 155—157°.

0.1886 g Sbst.: 0.5182 g CO₂, 0.1788 g H₂O.

C₁₂H₂₀N₂. Ber. C 74.92, H 10.51.

Gef. „ 75.0, „ 10.6.

Das Pikrat schmilzt unter starker Zersetzung gegen 157°.

Das entsprechend gewonnene 1-Piperidino-3-anilino-butan (III) (Ausbeute 65%) siedet unter 11 mm zwischen 191—193°. Das Pikrat schmilzt bei 139°.

1.3-Bis-dimethylamino-butan (IV).

10 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan werden mit 30 g einer 30-proz. wäßrigen Dimethylamin-Lösung, 4 ccm Alkohol und etwas Kupferbronze 5 Stdn. im Einschlußrohr auf 150° erhitzt. Aus dem braunen

Reaktionsprodukt erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute die neue Base als ein farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 55—56°.

0.1618 g Sbst.: 0.3952 g CO₂, 0.2001 g H₂O.

C₈H₂₀N₂. Ber. C 66.57, H 14.01. Gef. C 66.6, H 13.8.

Bis-jodmethylat: Es fällt aus einer alkohol. Lösung der Base auf Zusatz von Methyljodid aus und bildet große Krystalle, die sich aus viel Alkohol umlösen lassen und über 250° schmelzen.

0.0934 g Sbst.: 4.38 ccm n_{10} -AgNO₃. — 0.1118 g Sbst.: 6.00 ccm N (15°, 756 mm).

C₁₀H₂₆N₂J₂. Ber. J' 59.30, N 6.54. Gef. J' 59.5, N 6.3.

Das entsprechend gewonnene 1.3-Bis-piperidino-butan (Ausbeute 40%) siedet unter 11 mm zwischen 150—153°. Schmp. des Pikrats gegen 191° unt. Zers. Das 1-Piperidino-3-dimethylamino-butan (Ausbeute 90%) siedet unter 12 mm bei 107—108°. Schmp. des Pikrats 181°, des Platinsalzes unter geringer Zers. gegen 225°, des Goldsalzes gegen 187° unt. Zers.

1-Dimethylamino-3-methylamino-butan (III).

Die Darstellung erfolgt durch 5-stdg. Erhitzen von 8 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan mit 20 g einer 30-proz. Methylamin-Lösung, 4 ccm Alkohol und etwas Kupferbronze auf 130°. Die Base siedet unter 14 mm bei 55—56°. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Das Pikrat schmilzt gegen 186° unt. Zers.

0.2096 g Sbst.: 0.4961 g CO₂, 0.2557 g H₂O.

C₇H₁₈N₂. Ber. C 64.57, H 13.91. Gef. C 64.6, H 13.7.

Das entsprechend dargestellte 1-Piperidino-3-methylamino-butan (Ausbeute fast quantitativ) siedet unter 12 mm bei 104—105°. Schmp. des Goldsalzes gegen 169° unt. Zers.

1-Dimethylamino-3-amino-butan (III) und Bis-[1-dimethylamino-3-butyl]-amin (V).

15 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan werden mit 30 ccm einer bei 0° gesättigten alkohol. Lösung von Ammoniak und etwas Kupferpulver 5 Stdn. auf 130—140° erhitzt. Die in üblicher Weise abgeschiedenen basischen Anteile bilden ein Öl, das bei der Vakuum-Destillation in zwei Fraktionen zerfällt, die unter 16 mm bei 55° und 138° sieden. Die niedriger siedende Fraktion ist das Diamin. Wendet man statt der alkohol. Ammoniak-Lösung eine 25-proz. wäßrige an, so bildet sich fast nur das Diamin.

0.1202 g Sbst.: 0.2810 g CO₂, 0.1508 g H₂O.

C₆H₁₆N₂. Ber. C 62.02, H 13.87. Gef. C 62.3, H 13.7.

Das Goldsalz bildet gelbe Krystalle, die gegen 195° unt. Zers. schmelzen. Das Pikrat schmilzt unter starker Zers. gegen 181°. Die *N*-Benzoyl-Verbindung siedet unter 16 mm Druck bei 181°. Deren Hydrochlorid und Hydrobromid bilden zerfließliche Krystalle, die ebenso wie die freie Base stark anästhesieren.

0.1104 g Sbst.: 0.2862 g CO₂, 0.0908 g H₂O. — 0.1069 g Sbst.: 11.8 ccm N (22°, 753 mm).

C₁₃H₂₀ON₂. Ber. C 70.84, H 9.17, N 12.73.

Gef. „ 70.7, „ 9.2, „ 12.7.

Die höher siedende Fraktion vom Sdp.₁₆ 138° ist das Triamin.

0.1294 g Sbst.: 0.3176 g CO₂, 0.1542 g H₂O.

C₁₂H₂₀N₃. Ber. C 66.91, H 13.57. Gef. C 66.9, H 13.3.

Sein Goldsalz bildet gelbe Krystalle, die gegen 183° unt. Zers. schmelzen. Die *N*-Benzoyl-Verbindung liefert ein Bis-hydrochlorid vom Schmp. $198-199^{\circ}$.

Das 1-Piperidino-3-amino-butan siedet bei 14 mm zwischen 102° und 104° . Schmp. des Pikrats gegen 141° unt. Zers. Das Bis-[1-piperidino-3-buty]-amin (V) siedet unter 14 mm bei $215-216^{\circ}$; es liefert ein Goldsalz, das gegen 205° unt. Zers. schmilzt. Das Pikrat schmilzt bei 189° .

1-Dimethylamino-3-oxäthylamino-butan (VI).

10 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan und 11 g Amino-äthanol werden vorsichtig erhitzt. Bei 140° beginnt plötzlich eine lebhafte Reaktion. Nach deren Ablauf erhält man noch 2 Stdn. im Sieden. Die neue Base destilliert unter 11 mm Druck bei $130-132^{\circ}$. Ausbeute nahezu quantitativ. Das Hydrochlorid ist hygroskopisch und schmilzt bei 172° .

0.1092 g Sbst.: 9.30 ccm n_{10} -AgNO₃. — 0.1092 g Sbst.: 11.00 ccm N (17° , 765 mm).
C₈H₂₂ON₂Cl₂. Ber. Cl' 30.44, N 12.01. Gef. Cl' 30.2, N 11.9.

2-Methyl-4-dimethylamino-butan-1.1-dicarbonensäure-diäthylester (VII).

15 g Malonester werden mit einer Lösung von 2.1 g Natrium in 30 ccm Alkohol in Natrium-malonester übergeführt; hierzu fügt man 10 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan. Nach 5-stdg. Kochen wird mit 30 ccm Wasser verdünnt und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Das zurückbleibende Öl siedet unter einem Druck von 14 mm bei $120-122^{\circ}$. Die Ausbeute beträgt 72% d. Th. Die Base bildet keine krystallinen Salze.

0.1617 g Sbst.: 0.3567 g CO₂, 0.1396 g H₂O.
C₁₃H₂₅O₄N. Ber. C 60.19, H 9.72. Gef. C 60.2, H 9.7.

2-Methyl-4-piperidino-butan-1.1-dicarbonensäure (VII).

Der in einer Ausbeute von 80% erhaltene Diäthylester siedet unter 0.5 mm bei $145-147^{\circ}$. Er bildet keine krystallisierbaren Salze. Zur Verseifung läßt man 3 g mit einer Lösung von 5 g Bariumhydroxyd in 100 g Wasser und 5 ccm Alkohol 8 Tage unter öfterem Umschütteln stehen. Dabei fällt das Bariumsalz der Amino-säure als käsiger Niederschlag aus, der nach dem Absaugen in möglichst wenig verd. Essigsäure gelöst wird. Es wird nun alles Barium mit der gerade ausreichenden Menge Schwefelsäure gefällt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup wird über Phosphorpentoxyd aufbewahrt, wo er nach einigen Wochen in großen Sternen zu krystallisieren beginnt. Die Amino-säure schmilzt bei 156° .

0.1023 g Sbst.: 0.2218 g CO₂, 0.0791 g H₂O.
C₁₂H₂₁O₄N. Ber. C 59.21, H 8.88. Gef. C 59.1, H 8.7.

[1-Dimethylamino-3-buty]-acetessigester (VIII).

3.5 g Natrium werden in 40 ccm Alkohol gelöst und 20 g Acetessigester hinzugegeben. Man fügt 20 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan hinzu und erhitzt 6 Stdn. zum Sieden. Bei der Aufarbeitung erhält man $\frac{1}{3}$ des angewandten Dimethylamino-chlor-butans zurück, ferner in einer Ausbeute von 50% die neue Base als ein Öl, das unter 15 mm zwischen 130° und 135° siedet.

0.1945 g Sbst.: 9.70 ccm N (18° , 765 mm).
C₁₂H₂₃O₃N. Ber. N 6.11. Gef. N 5.9.

1-Dimethylamino-3-methyl-hexanon-(5) (IX).

10 g [1-Dimethylamino-3-butyl]-acetessigester (VIII) werden mit 100 ccm 3-proz. Kalilauge vermischt und soviel Alkohol hinzugegeben, bis die ganze Base gelöst ist. Nach 6 Tagen wird mit Salzsäure angesäuert und auf dem siedenden Wasserbade erhitzt, bis die Kohlensäure-Entwicklung vorüber ist. Die Lösung wird nun im Vakuum eingengt. Aus dem zurückbleibenden Sirup läßt sich mit starker Kalilauge ein farbloses Öl gewinnen, das unter 11 mm Druck bei 80—83° siedet. Die Ausbeute beträgt 46% d. Th.

Das salzsaure Salz des Semicarbazons bildet große Krystalle, die bei 188° schmelzen.

0.1046 g Sbst.: 4.14 ccm n_{10}^2 -AgNO₃. — 0.0954 g Sbst.: 18.55 ccm N (20°, 752 mm).
C₁₀H₂₃ON₄Cl. Ber. Cl' 14.17, N 22.34. Gef. Cl' 14.1, N 22.4.

1-Dimethylamino-butan-3-carbonsäurenitril (X).

10 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan, 10 g Cyankalium und 10 ccm Wasser werden 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die sehr dunkel gewordene Flüssigkeit wird dann mit Äther ausgeschüttelt und die gewonnene Base im Vakuum destilliert. Sie siedet unter einem Druck von 13 mm bei 75—78°. Die Ausbeute beträgt 43% d. Th. Das Hydrochlorid bildet Krystalle vom Schmp. 135°.

0.1560 g Sbst.: 9.64 ccm n_{10}^2 -AgNO₃. — 0.1295 g Sbst.: 19.00 ccm N (17°, 751 mm).
C₇H₁₅N₂Cl. Ber. Cl' 21.83, N 17.22. Gef. Cl' 21.9, N 17.1.

Umsetzung des 1-Dimethylamino-3-chlor-butans mit Phenylhydrazin.

5 g 1-Dimethylamino-3-chlor-butan wurden mit 30 g Phenylhydrazin in einem Kolben von 750 ccm Inhalt mit weitem Steigrohr vorsichtig erhitzt. Bei 140° begann eine heftige Reaktion unter Entwicklung großer Mengen Ammoniak. Nach einigen Minuten war die Reaktion vorüber. Der im Kolben befindliche Krystallbrei wurde mit 50-proz. Kalilauge gut durchgerieben, und das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen. Unter einem Druck von 11 mm siedet die Base, nach einem Vorlauf von etwa 20 g Anilin, bei 140—142°.

0.1257 g Sbst.: 0.3530 g CO₂, 0.0977 g H₂O. — 0.1122 g Sbst.: 14.5 ccm N (18°, 759 mm).

Gef. C 76.6, H 8.7, N 15.1.

Aus den Analysen-Daten errechnet sich die Bruttoformel C₁₂H₁₄N₂. Die Base hält sich nur kurze Zeit, sie färbt sich rasch dunkelrot. Mit konz. Säuren gibt sie eine intensive Grünfärbung; diese Farbe geht beim Verdünnen mit Wasser über rosarot in hellgrün über. Sie reagiert heftig mit Benzoylchlorid und bildet dabei ein tiefgrünes, zähes Harz. Vermutlich ist die Base ein Indol-Abkömmling.