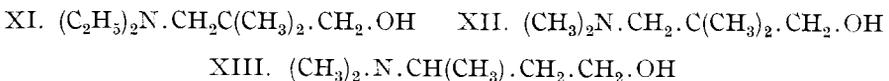
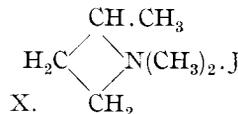
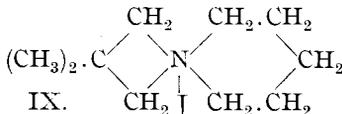
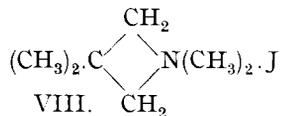
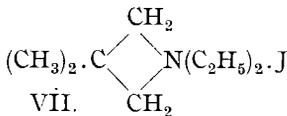
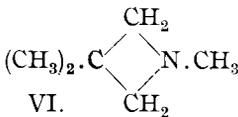
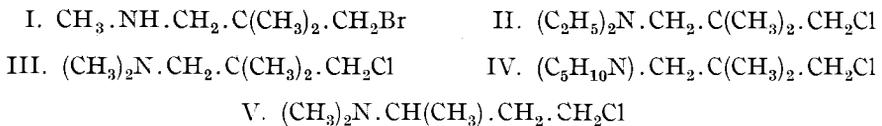


**42. C. Mannich und Günther Baumgarten: Über Schließung und Öffnung des Trimethylen-imin-Ringes.**

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]  
(Eingegangen am 21. Dezember 1936.)

Die Reaktionsfähigkeit des Halogens in  $\gamma$ -halogenierten Aminen ist wenig untersucht<sup>1)</sup>. Wenn es sich um sekundär gebundenes Chlor handelt, so besteht keine Neigung zur intramolekularen Alkylierung unter Bildung des Trimethylen-imin-Ringes; Substanzen vom Typus  $\text{CH}_3 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$  geben keine heterocyclischen Basen<sup>2)</sup>. Wenn das zum Stickstoff  $\gamma$ -ständige Halogen jedoch primär gebunden ist, so tritt mehr oder minder leicht Ringschluß ein.

Wir haben mit den Basen I—V gearbeitet, die teils die Methylamino-Gruppe, teils den Dimethylamin- oder Piperidin-Rest enthalten. Man gewinnt sie aus den zugehörigen Alkoholbasen<sup>3)</sup> (z. B. XI, XII, XIII) durch Austausch der Hydroxylgruppe gegen Halogen. Das geschieht mit Thionylchlorid in Chloroform, wenn tertiäre Basen vorliegen, durch Erhitzen mit Bromwasserstoff-Eisessig, falls die Base sekundär ist. Die Leichtigkeit, mit welcher der Ringschluß vor sich geht, hängt von der Art des Halogens ab. Die bromhaltige Base I geht in kurzer Zeit bei Wasserbadtemperatur in die cyclische Base VI über. Die flüssigen chlorhaltigen Basen (II, III, V) muß man etwa 10 Tage auf 50° erwärmen, bis sie fest geworden und in die salzsauren Salze von cyclischen Basen verwandelt sind; man kann die Basen (II—V) daher im Vakuum destillieren. Am einfachsten erreicht man den Ringschluß, wenn man die Basen (II—V) mit Lösungen von Natriumjodid in Aceton mischt: es erfolgt Austausch von Chlor gegen Jod, worauf rasch Ringschluß eintritt unter Bildung der Jodide der quartären Basen VII—X:



<sup>1)</sup> B. **29**, 1431 [1896]; Amer. chem. Journ. **56**, 725 [1934]; B. **21**, 2676 [1888]; Monatsh. Chem. **28**, 423 [1907].

<sup>2)</sup> B. **68**, 273 [1935].

<sup>3)</sup> B. **65**, 388, 378 [1932]; Arch. Pharmaz. **274**, 534 [1936].

Wenn man diese Jodide (VII—IX) trocken destilliert, so erhält man reichlich gasförmige Kohlenwasserstoffe, hauptsächlich Äthylen (etwa 0.7 Mol.); im Rückstand bleiben die jodwasserstoffsäuren Salze von Diäthylamin bzw. Dimethylamin bzw. Piperidin. Das Äthylen muß daher aus dem Ring stammen.

Ganz anders verhalten sich die Chloride der cyclischen Basen (VII—IX) beim Erhitzen: Nach dem Schmelzen beginnen sie sich zu verflüchtigen; man erhält flüssige Destillate, die sich als die jeweils als Ausgangsmaterial benutzten chlorhaltigen acyclischen Basen (II—IV) erweisen; es ist mithin Ringöffnung erfolgt, das Chlor-Ion des Salzes ist in organisch gebundenes Chlor übergegangen. Es dürfte ein von der Temperatur abhängiges Gleichgewicht zwischen dem Chlorid der quartären cyclischen Base und der freien cyclischen tertiären Chlorbase bestehen.

Eine ähnliche Ringöffnung gelingt, aber schon bei 100°, mit den Hydroxyden der quartären Basen, welche in wäßriger Lösung aus den Jodiden (VII, VIII, X) beim Schütteln mit Silberoxyd erhalten werden. Destilliert man die stark alkalischen Filtrate, so entstehen acyclische 1.3-Alkohol-Basen (XI, XII, XIII) mit tertiärem Stickstoff, die je nach Flüchtigkeit und Löslichkeit sich entweder ölig abscheiden oder mit den Wasserdämpfen übergehen.

#### Beschreibung der Versuche<sup>4)</sup>.

##### 1-Chlor-2.2-dimethyl-3-diäthylamino-propan (II).

Kann in einer Ausbeute von 90% aus 2.2-Dimethyl-3-diäthylamino-propanol<sup>5)</sup> durch Einwirkung von Thionylchlorid in Chloroform-Lösung gewonnen werden, indem man zunächst kühlt, dann einige Stdn. erwärmt. Es bildet eine ölige Flüssigkeit vom Sdp.<sub>15</sub> 81°; das Chlor kann gegen den Diäthylamin- oder Anilinrest, auch gegen die Cyangruppe ausgetauscht werden. Das salzsaure Salz krystallisiert aus Alkohol in Schuppen und ist hygroskopisch.

0.1887 g Sbst.: 0.2518 g AgCl (Carius). — 0.1456 g Sbst.: 6.037 ccm  $n_{10}^2$ -AgNO<sub>3</sub>.  
C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>NCl<sub>2</sub> (214.1). Ber. Cl 33.13, Cl' 16.56. Gef. Cl 33.0, Cl' 16.6.

Die freie Base scheidet bei der Aufbewahrung das Chlorid der quartären Base VII in Krystallen ab.

##### Diäthyl-[[ $\beta,\beta$ -dimethyl-trimethylen]-ammoniumjodid und chlorid (VII).

Zu einer Lösung von 15 g Natriumjodid in 150 g Aceton fügt man 18 g der Base II hinzu und läßt das sich binnen wenigen Min. trübende Gemisch 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dem abgeschiedenen Krystallpulver läßt sich das Jodid mit siedendem Alkohol entziehen, aus welchem es beim Erkalten in Schuppen auskrystallisiert. Ausbeute 25 g = 90% d. Th. Schmp. 180° unt. Zers.

0.1424 g Sbst.: 0.2088 g CO<sub>2</sub>, 0.0938 g H<sub>2</sub>O. — 0.1328 g Sbst.: 6.4 ccm N (21°, 751 mm). — 0.1434 g Sbst.: 5.32 ccm  $n_{10}^2$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>NJ. Ber. C 40.14, H 7.49, N 5.21, J' 47.17.

Gef. „ 40.0, „ 7.4, „ 5.5, „ 47.1.

<sup>4)</sup> Ausführlicher in der Dissertat. von Günther Baumgarten, Berlin 1933.

<sup>5)</sup> B. 65, 384 [1932].

Das sehr hygroskopische Chlorid, das aus dem Jodid durch Umsetzen mit Silberchlorid gewonnen werden kann, gibt ein aus Wasser in Tafeln krystallisierendes Goldsalz vom Schmp. 143° und ein Platinsalz vom Schmp. 190° (gelbe Nadeln aus Alkohol). Erhitzt man das Chlorid im Vak. auf 190°, so destilliert nahezu quantitativ die isomere tertiäre Base II über.

Dimethyl- $[\beta, \beta$ -dimethyl-trimethylen]-ammoniumjodid (IX).

a) *N*-Methyl- $\beta, \beta$ -dimethyl-trimethylenimin (VI) wird in Essigester mit Methyljodid versetzt. Alsbald fällt das Jodmethylat aus. Es krystallisiert aus Alkohol in großen Tafeln, die gegen 190° unt. Zers. schmelzen.

b) Zu einer Lösung von 5 g Jodnatrium in 50 g Aceton fügt man 5 g 1-Chlor-2.2-dimethyl-3-dimethylamino-propan (III) (Sdp.<sub>12</sub> 42°) und läßt 10 Tage bei 30° stehen. Dem Niederschlag wird das Jodid mit 50 g absol. Alkohol entzogen.

0.1280 g Sbst.: 0.1646 g CO<sub>2</sub>, 0.0775 g H<sub>2</sub>O. — 0.1368 g Sbst.: 5.68 ccm *n*<sub>10</sub>-AgNO<sub>3</sub>.  
C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NJ (241.1). Ber. C 34.85, H 6.69, J' 52.65.  
Gef. „ 35.1, „ 6.8, „ 52.7.

Das Chlorid bildet sehr hygroskopische Schuppen, die gegen 165° schmelzen. Mit Goldchlorid entsteht ein Chloroaurat, das aus heißem Wasser in Tafeln vom Schmp. 209° krystallisiert. Erhitzt man das Chlorid im Öl-bade, so destilliert 1-Chlor-2.2-dimethyl-3-dimethylamino-propan über.

1-Brom-2.2-dimethyl-3-methylamino-propan (I).

Das bromwasserstoffsäure Salz des  $\beta$ -Methylamino- $\alpha, \alpha$ -dimethyl-propylalkohols<sup>6)</sup> wird mit der 5-fachen Menge Bromwasserstoff-Eisessig 10 Stdn. auf 165° erhitzt. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wird durch Erwärmen im Vak. von überschüss. Bromwasserstoff und Essigsäure befreit. Beim Erkalten erhält man ein krystallisiertes Hydrobromid, das durch Entfärben mit Kohle und mehrmaliges Umkrystallisieren aus absol. Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 181° erhalten wird. Ausbeute 70% d. Th.

0.1310 g Sbst.: 0.0945 g AgBr. — 0.1000 g Sbst.: 0.1436 g AgBr (Carius).  
C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NBr, HBr. Ber. Br' 30.62, Br 61.25.  
Gef. „ 30.7, „ 61.1.

*N*-Methyl- $\beta, \beta$ -dimethyl-trimethylenimin (VI).

5 g bromwasserstoffsäures 1-Brom-2.2-dimethyl-3-methylamino-propan (I) werden in 5 g Wasser gelöst und mit 5 g 50-proz. Kalilauge (2½ Mol.) versetzt. Das sich in zwei Schichten trennende Gemisch, deren obere zunächst aus der freien Brombase besteht, wird 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Hierauf wird die obere Schicht, ein dünnflüssiges Öl, abgetrennt und in eine eisgekühlte Vorlage destilliert. Sdp. der widerlich-ammoniakalisch riechenden Base 73—74°. Ausbeute 80% d. Th. Das salzsaure Salz bildet (aus Aceton) stumpfe, hygroskopische Nadeln vom Schmp. 150°.

3.401 mg Sbst.: 6.610 mg CO<sub>2</sub>, 3.140 mg H<sub>2</sub>O. — 0.1570 g Sbst.: 13.4 ccm N (16°, 766 mm). — 0.1052 g Sbst.: 7.73 ccm *n*<sub>10</sub>-AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NCl (135.6). Ber. C 53.10, H 10.41, N 10.33, Cl' 26.15.  
Gef. „ 53.0, „ 10.3, „ 10.2, „ 26.1.

Das bromwasserstoffsäure Salz (Nadeln aus Aceton) schmilzt bei 164—165°.

<sup>6)</sup> B. 65, 388 [1932].

## 1-Chlor-2.2-dimethyl-3-piperidino-propan (IV).

Es ist in guter Ausbeute aus 2.2-Dimethyl-3-piperidino-propanol (1)<sup>7)</sup> und Thionylchlorid darzustellen. Das salzsaure Salz bildet (aus Alkohol) abgestumpfte Nadeln vom Schmp. 163<sup>0</sup>.

0.0968 g Sbst.: 0.1876 g CO<sub>2</sub>, 0.0821 g H<sub>2</sub>O. — 0.1382 g Sbst.: 5.99 ccm n<sub>10</sub>-AgNO<sub>3</sub>. — 0.1202 g Sbst.: 0.1515 g AgCl (Carius).

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NCl<sub>2</sub> (226.1). Ber. C 53.02, H 9.36, Cl' 15.68, Cl 31.36.  
Gef. „ 52.9, „ 9.5, „ 15.4, „ 31.2.

Die freie Base siedet bei 115<sup>0</sup>/25 mm. Wenn man sie in Aceton mit Natriumjodid umsetzt, so entsteht

*N*-[β, β-Dimethyl-trimethylen]-piperidiniumjodid (IX).

Es wird aus Isopropylalkohol oder Äthylalkohol in kurzen Nadeln erhalten.

0.1053 g Sbst.: 0.1640 g CO<sub>2</sub>, 0.0692 g H<sub>2</sub>O. — 0.1579 g Sbst.: 5.60 ccm n<sub>10</sub>-AgNO<sub>3</sub>.  
C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NJ (281.1). Ber. C 42.69, H 7.17, J' 45.14.

Gef. „ 42.5, „ 7.4, „ 45.0.

Das entsprechende Chlorid stellt ein hygroskopisches Salz dar, das nach dem Umkrystallisieren aus Aceton feine Nadeln bildet, bei 155—160<sup>0</sup> flüssig wird, aber beim Erkalten nicht wieder erstarrt. Beim Erhitzen im Ölbad destilliert fast quantitativ 1-Chlor-2.2-dimethyl-3-piperidino-propan (IV) über.

## 3-Dimethylamino-1-chlor-butan (V).

3-Dimethylamino-butanol-(1)<sup>8)</sup> liefert mit Thionylchlorid das schlecht krystallisierende, unreine Hydrochlorid. Die freie Base bildet ein Öl vom Sdp.<sub>14</sub> 55<sup>0</sup>. Das Jodmethylat bildet sich leicht und schmilzt (aus Isopropylalkohol) bei 188<sup>0</sup>.

0.1242 g Sbst.: 4.50 ccm n<sub>10</sub>-AgNO<sub>3</sub> (Moltr).

C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NClJ (277.5). Ber. J' 45.73. Gef. J' 46.0.

## Dimethyl-[α-methyl-trimethylen]-ammoniumjodid (X).

Es wird aus 3-Dimethylamino-1-chlor-butan (V), durch Umsetzen mit Natriumjodid in Aceton bereitet. Das aus absol. Alkohol umkrystallisierte Salz schmilzt unter stürmischer Zers. zwischen 186 und 190<sup>0</sup>.

4.668 mg Sbst.: 5.385 mg CO<sub>2</sub>, 2.600 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NJ (227.0). Ber. C 31.71, H 6.22. Gef. C 31.5, H 6.2.

Das entsprechende Chlorid ist äußerst hygroskopisch. Es gibt mit Goldchlorid ein gelbes, schwer lösliches Goldsalz, das sich aus heißem Wasser umkrystallisieren läßt und bei 228<sup>0</sup> unt. Zers. schmilzt.

6.422 mg Sbst.: 2.884 mg Au.

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NCl<sub>4</sub>Au. Ber. Au 44.90. Gef. Au 44.9.

7) B. **65**, 384 [1932].

8) Arch. Pharmaz. **274**, 534 [1936].