

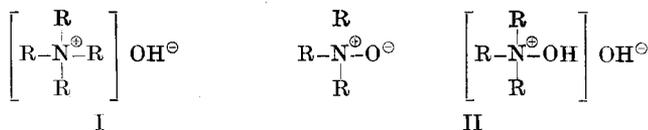
171. Dietrich Jerchel und Gunhild Jung*): *N*-Oxyde und *N,N'*-Dioxyde tertiärer Amine

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Mainz und dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 23. Mai 1952)

Eine Reihe von *N*-Oxyden mit jeweils einem langkettigen *n*-Alkyl-Rest sowie von *N,N'*-Dioxyden mit verschiedenen langen Methylengruppen-Ketten zwischen den Stickstoffatomen wurde dargestellt. Unter den *N*-Oxyden befinden sich Verbindungen, die das Wachstum von Staphylokokken in gleicher Größenordnung wie eine ihnen entsprechende Invertseife hemmen. Auch in bezug auf eiweißfällende Wirkung besteht Analogie zwischen langkettigem *N*-Oxyd und Invertseife. *N,N'*-Dioxyde mit 10 und 12 CH₂-Gruppen zwischen den *N*-Atomen zeigten keine curareähnliche Wirkung.

Im Hinblick auf die Versuchsergebnisse mit Invertseifen als Desinfektionsmitteln¹⁾ sowie mit curareähnlich wirkenden diquartären Ammoniumverbindungen erschien es interessant, die bisher in reiner Form nicht untersuchten langkettigen *N*-Oxyde und auch *N,N'*-Dioxyde mit Methylengruppen zwischen den *N*-Atomen zu bearbeiten. Die Analogie zwischen den Ammoniumverbindungen und den Aminoxyden besteht darin, daß sowohl dem quartären N-Atom (I) als auch dem N-Atom des Aminoxyds (II) eine positive Ladung zuzuordnen ist²⁾. Sie zeigt sich weiter in den Löslichkeitseigenschaften, den Wirkungen gegenüber Eiweißkörpern sowie auch Bakterien.



a) wasserfreie Form b) Hydratform

Eine der ersten Darstellungsmethoden von *N*-Oxyden war die Umsetzung von Hydroxylamin mit Alkyljodiden³⁾. Wichtiger jedoch ist die Gewinnung von *N*-Oxyden aus tertiären Aminen mit Sauerstoff abgebenden Verbindungen. Derartige bisher verwendete Oxydationsmittel sind Wasserstoffperoxyd⁴⁾ (3–30-proz.), auch unter Zusatz verschiedener Lösungsmittel wie Alkohol, Aceton und Eisessig⁵⁾, Sulfomonopersäure⁶⁾, Benzopersäure in Benzol oder Chloroform⁷⁾ sowie Ozon in verd. Schwefelsäure⁸⁾. Eine Anzahl

*) G. Jung, Diplomarbeit, Mainz 1952.

¹⁾ Über Invertseifen, XII. Mittell.: D. Jerchel u. J. Kimmig, B. 83, 277 [1950].

²⁾ Zur Formulierung s. auch B. Eistert, *Chemismus und Konstitution*, Stuttgart 1948, S. 31.

³⁾ A. Hantzsch u. W. Hilland, B. 31, 2058 [1898].

⁴⁾ W. R. Dunstan u. E. Goulding, *Journ. chem. Soc. London* 75, 1004 [1899].

⁵⁾ F. Linsker u. R. L. Evans, *Journ. Amer. chem. Soc.* 68, 403 [1946]; C. M. Atkinson u. J. C. E. Simpson, *Journ. chem. Soc. London* 1947, 1649.

⁶⁾ E. Bamberger u. L. Rudolf, B. 35, 1082 [1902], 39, 4235 [1907].

⁷⁾ J. Meisenheimer u. E. Stotz, B. 58, 2334 [1925].

⁸⁾ *Ges. f. chem. Industrie*, Basel, Schweiz. Pat. 175351 (C. 1935 II, 2713).

von langkettigen Aminoxyden verschiedenster Konstitution wurden in der Patentliteratur beschrieben⁹⁾, jedoch fehlen dort genauere Angaben über diese Verbindungen.

Wir bedienen uns hauptsächlich der Oxydationsmethode mit Wasserstoffperoxyd in wäßrig-alkoholischer Lösung. Sie hat den Vorzug, daß man unmittelbar das Aminoxyd oder dessen Hydrat – bisweilen noch verunreinigt durch nicht umgesetztes Amin – erhält.

Um eine rasche und möglichst vollständige Oxydation zu erzielen, werden 5–10 Mol Wasserstoffperoxyd auf ein zu oxydierendes N-Atom angewendet. An Alkohol braucht man nur soviel zuzusetzen, daß ein Teil des tertiärenamins in Lösung ist. Es empfiehlt sich, in möglichst konzentrierter Lösung zu arbeiten, da das Abdampfen des Lösungsmittels besonders bei der Darstellung der langkettigen *N*-Oxyde durch starkes Schäumen erschwert wird. Die nach der Entfernung von überschüssigem Wasserstoffperoxyd, Wasser und Alkohol fast reinen Aminoxyde können durch mehrfaches Durcharbeiten mit Äther von Amin-Resten befreit werden. Handelte es sich darum, die Oxydation von tertiären Aminen vorzunehmen, die gar nicht oder nur unwesentlich in Alkohol, Aceton und Essigester in Lösung zu bringen sind, so wurde mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd in Essigsäureanhydrid gearbeitet.

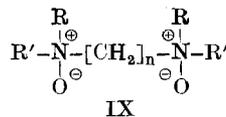
Die in der Tafel 1 aufgeführten Aminoxyde mit einer langen Kette wurden dargestellt. Dies sind außerordentlich hygroskopische Verbindungen, deren wäßrige Lösungen stark schäumen.

Tafel 1. Langkettige Aminoxyde*)

Verbindung	Schmp.	Sdp. des zugehörigen tert. Amins
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> - <i>n</i> -octyl-benzylamin- <i>N</i> -oxyd (III) ..	98–100 ⁰	108 ⁰ /0.02 Torr ¹⁰⁾
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -dodecyl-benzylamin- <i>N</i> -oxyd (IV) ..	ölig	212–15 ⁰ /0.01 Torr ¹¹⁾
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -cetyl-benzylamin- <i>N</i> -oxyd (V)	94 ⁰	239–40 ⁰ /14 Torr ¹²⁾
<i>N</i> -Octyl-hexamethylenimin- <i>N</i> -oxyd (VI)	ölig	139–42 ⁰ /13 Torr
<i>N</i> -Dodecyl-hexamethylenimin- <i>N</i> -oxyd (VII)	108 ⁰	156–58 ⁰ /0.4 Torr
<i>N</i> -Cetyl-hexamethylenimin- <i>N</i> -oxyd (VIII)	60–65 ⁰	188–90 ⁰ /0.01 Torr

*) Formeln siehe in der Tafel 3

Die Oxydationsmethode mit Wasserstoffperoxyd eignet sich ebenso zur Darstellung von *N.N'*-Dioxyden tertiärer Diamine mit kurzen und langen Methylengruppen-Ketten zwischen den beiden Stickstoffatomen (IX). Je länger diese Methylenkette ist, desto hygroskopischer werden die Verbindungen.



⁹⁾ Ges. f. chem. Industrie, Basel, s. unter 8); Franz. Pat. 786911 (C. 1936 I, 1115); Schweiz. Pat. 177455–60, 178364, 181444, 182592, 183587, 199451 (C. 1936 I, 2443, 2619, 1936 II, 2019, 3471, 1939 II, 1602); Franz. Pat. 792822 (C. 1937 I, 2217); Engl. Pat. 462881 (C. 1937 II, 475); I.G. Farbenindustrie A.G., Franz. Pat. 786334 (C. 1936 I, 4991), Engl. Pat. 460710 (C. 1937 I, 4882); Dtsch. Reichs-Pat. 664425 (C. 1939 I, 3096); Henkel u. Cie., Franz. Pat. 829228 (C. 1939 I, 1284); E. J. du Pont, Amer. Pat. 2159967 (C. 1940 I, 2095); Röhm u. Haas Co., Amer. Pat. 2200835 (C. 1941 II, 267); Rayonner Inc., Amer. Pat. 2432127–29 (C. A. 42, 7529f. [1948]).

¹⁰⁾ Dargest. nach O. Westphal u. D. Jerchel, B. 73, 1002 [1940] aus Octylbromid und Methyl-benzylamin mit 66% Ausbeute.

¹¹⁾ Dargest. nach J. S. Buck u. R. Baltzly, Journ. Amer. chem. Soc. 63, 1964 [1941].

¹²⁾ Dargest. nach O. Westphal u. D. Jerchel¹⁰⁾.

Sowohl für die Verbindung mit 10 als auch für die mit 12 Methylengruppen konnte kein Schmelzpunkt mehr bestimmt werden. In der Tafel 2 sind die von uns dargestellten Diamin-*N,N'*-oxyde zusammengefaßt.

Tafel 2. Diamin-*N,N'*-oxyde

Verbindung	Schmp.	Sdp. des zugehörigen Amins
<i>N,N,N',N'</i> -Tetraäthyl-äthylendiamin- <i>N,N'</i> -dioxyd (IX; R=R'=C ₂ H ₅ , n=2)	105–107°	74–76/13 Torr ¹³⁾
„ „ -tetramethylendiamin- <i>N,N'</i> -dioxyd (IX; R=R'=C ₂ H ₅ , n=4)	114°	119°/13 Torr
„ „ -hexamethylendiamin- <i>N,N'</i> -dioxyd (IX; R=R'=C ₂ H ₅ , n=6)	98–102°	135°/13 Torr
„ „ -dekamethylendiamin- <i>N,N'</i> -dioxyd (IX; R=R'=C ₂ H ₅ , n=10)	ölig	120–22°/0.01 Torr
„ „ -dodekamethylendiamin- <i>N,N'</i> -dioxyd (IX; R=R'=C ₂ H ₅ , n=12)	ölig	125–28°/0.01 Torr
<i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N,N'</i> -dibenzyl-hexamethylendiamin- <i>N,N'</i> -dioxyd (IX; R=CH ₃ , R'=CH ₂ ·C ₆ H ₅ , n=6)	113°	175–76°/0.01 Torr
<i>N,N'</i> -Dicyclohexamethylen-hexamethylendiamin- <i>N,N'</i> -dioxyd (IX; R,R'=[CH ₂] ₆ , n=6)	fest	141–45°/0.01 Torr

M. Polonovski¹⁴⁾, der *N,N,N',N'*-Tetramethyl-propylendiamin-*N*-oxyd und *N,N,N',N'*-Tetramethyl-äthylendiamin-*N*-oxyd aus den entsprechenden tertiären Diaminen mit Wasserstoffperoxyd hergestellt hat, stellte fest, daß die Bildung von *N,N'*-Dioxyden hier nicht erfolgte. Demgegenüber gelang es uns, *N,N,N',N'*-Tetraäthyl-äthylendiamin in sein Dioxyd zu verwandeln. Die Oxydation verläuft nach unseren Beobachtungen gerade bei den Diaminen mit nur kurzen Methylengruppen-Ketten zwischen den *N*-Atomen besonders glatt unter Erwärmung, bei den Diaminen mit längeren Methylengruppen-Ketten verläuft sie langsamer.

Zur Identifizierung der dargestellten Aminoxyde diente in erster Linie die nach intensivem Trocknen vorgenommene Elementaranalyse. Aus ihr ging hervor, daß diese Verbindungen in fast allen Fällen mindestens 1 Mol. H₂O enthalten, also in ihrer Hydratform vorliegen. Einige Analysenergebnisse ließen sich durch quantitative Mikrohydrierungen sichern. Diese konnten mit Palladium auf Bariumsulfat oder Aluminiumoxyd als Katalysator in allen Fällen durchgeführt werden und ergaben die Aufnahme von 1 Mol. H₂ je Aminoxydgruppe. Im Falle des Vorliegens von *N*-Benzyl-Verbindungen wurde ein weiteres Mol. H₂ zur Abspaltung der Benzylgruppe verbraucht. Von einigen Aminoxyden gelang auch die Herstellung von Pikraten.

Wie aus verschiedenen Patentschriften hervorgeht, zeigen Aminoxyde antibakterielle Wirkung und werden als Desinfektions- sowie als Schädlingsbekämpfungsmittel empfohlen. Über die Größenordnung der Wirkung bestehen keine Angaben. So wurden die von uns dargestellten analysenreinen Aminoxyde im Hinblick auf ihre Hemmwirkung gegenüber Staphylokokken geprüft. In der Tafel 3 sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengestellt.

¹³⁾ H. Gilman u. R. M. Pickens, Journ. Amer. chem. Soc. 47, 245 [1925].

¹⁴⁾ Atti Congr. int. Chim., X Congr., Roma 3, 303 [1938].

Tafel 3. Beeinflussung des Wachstums von *Staphylococcus aureus* in Fleischwasser durch langkettige Aminoxyde

Verbindungen	Gerade vollständige Hemmung	Noch vollständiges Wachstum
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ III	1:5100	1:11000
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_{12}\text{H}_{25}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ IV	1:170000	1:530000
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_{16}\text{H}_{33}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ V	1:1700	1:5100
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}_8\text{H}_{17}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$ VI	1:1700	1:5100
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_{12}\text{H}_{25}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$ VII	1:51000	1:110000
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}_{16}\text{H}_{33}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$ VIII	1:5100	1:11000
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_{12}\text{H}_{25}-\text{N}^{\oplus}-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \text{ Br}^{\ominus} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ X	1:248000	1:760000

Methyl-dodecyl-benzyl-aminoxyd (IV) zeigt hier die beste Wirkung. Sie kommt an diejenige der zum Vergleich herangezogenen Invertseife Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumbromid (X) heran. Ersetzt man den Dodecylrest durch einen Octyl- oder Cetyl-Rest, dann fällt die Wirkung sehr stark ab. Auch bei den untersuchten Cyclohexamethylen-Verbindungen ist ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Kettenlänge und Wirkung erkennbar, jedoch ist die Dodecyl-Verbindung dieser Reihe wesentlich weniger wirksam als diejenige mit dem Methyl- und Benzyl-Rest. Die Wirkungen der in der Tafel 2 angeführten *N.N'*-Dioxyde lagen, wie eine orientierende Prüfung ergab, höchstens bei 1:17000 für die Grenzwerte der vollständigen Hemmung. Bei ihnen zeigte sich keine deutliche Abhängigkeit von der Länge der zwischen den *N*-Atomen angeordneten Methylengruppen-Kette.

Der Mechanismus der Wirkung von Aminoxyden gegenüber Bakterien scheint in gleicher Weise erklärbar zu sein wie derjenige von Invertseifen¹⁵⁾, nämlich durch die Reaktion mit den Anionen lebenswichtiger Eiweißkörper der Bakterienzelle. Dafür spricht die Fällungswirkung von langkettigen Aminoxyden gegenüber Eiweißkörpern (Tafel 4, s. S. 1134).

¹⁵⁾ R. Kuhn u. H. J. Bielig, B. 73, 1080 [1940].

Tafel 4. Orientierender Versuch zur Fällbarkeit von Proteinen durch Methyl-dodecyl-benzyl-aminoxyd(IV) in verd. Schwefelsäure (Kation), in dest. CO₂-haltigem Wasser und in verd. Natronlauge (Anion). Je 2 ccm 1-proz. Protein-Lösung + 1 ccm 1-proz. Aminoxyd-Lösung

Protein	Isoelektr. Punkt (pH)	Kation	pH 5-6	Anion
Pepsin (E. Merck)	2.7-3.0	—	+	+
Casein nach Hammarsten (E. Merck)	4.6	—	+	+
Humanalbumin (Behring-Werke) ...	4.9	—	+	+
Trypsin (Schering)	5.0-8.0	—	—	+

Diese Annahme wird auch gestützt durch die den Invertseifen ähnliche, jedoch weitaus stärkere Beeinflussung der Wirkung gegenüber Bakterien durch im Nährboden anwesendes Eiweiß (Tafel 5).

Tafel 5. Wachstumshemmungsversuch von *Staph. aureus* 511 in Anwesenheit von 10% Pferdeserum. Nährboden: Fleischwasser

Angewandte Verbindung	Grenzwerte der Hemmung	
	ohne	mit Serum
Methyl-dodecyl-benzyl-aminoxyd (IV)	1:170000 - 1:530000 +	1: 1700 - 1: 5100 +
Dimethyl-dodecyl-benzyl-ammoniumbromid (X)	1:248000 - 1:700000 +	1: 48000 - 1:110000 +

Aus der Reihe der in der Tafel 2 angeführten *N.N'*-Dioxyde von tertiären Aminen wurden *N.N.N'.N'*-Tetraäthyl-dekamethylendiamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R=R'=C₂H₅, n=10) und *N.N'*-Dicyclohexamethylen-hexamethylen-*N.N'*-dioxyd (IX; R, R'=[CH₂]₆, n=6) der pharmakologischen Prüfung in bezug auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung am isolierten Zwerchfell-Phrenicus-Präparat der Ratte sowie am Nerv-Muskel-Präparat der Taube unterzogen¹⁶⁾. Konzentrationen bis 1 : 3000 waren im erstgenannten Test, solche von 1.5 mg/100 g im letzteren noch unwirksam. Intraperitoneale Injektionen von 250 bis 500 mg/kg beider Substanzen sowie intravenöse Injektion von 250 mg/kg Dekamethylen-Verbindung an der Maus wurden innerhalb einer Beobachtungszeit von 48 Stdn. ohne Vergiftungserscheinungen vertragen.

Wir danken Erl. U. Dörnbrack für die Ausführung der Bakterienversuche, Hrn. W. Lüttgens für die sorgfältige Durchführung von Mikroanalysen sowie Hrn. H. Trischmann für die von ihm ausgeführten quantitativen Mikrohydrierungen.

Beschreibung der Versuche

N-Methyl-*N*-*n*-octyl-benzylamin-*N*-oxyd (III): Zu 8.8 g Methyl-*n*-octyl-benzylamin¹⁰⁾ wurden 17 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd (4 Moll. H₂O₂/Mol. Amin) und 30 ccm Alkohol gegeben. Nach 5-tägigem kräftigem Schütteln hatte sich die zunächst milchig-trübe Emulsion in eine klare stark schäumende Lösung verwandelt. Vom H₂O₂-Überschuß und dem Lösungsmittel in einer Schale i. Vak. bei 30-45° befreit, hinterblieb das Aminoxyd III als ölige Substanz, welche bei längerem Stehen im Exsiccator fest wurde. Ausb. 9.3 g = 94% d. Th.; Schmp. 98-100°.

C₁₆H₂₇ON · 1.5H₂O (276.4) Ber. C 69.52 H 10.94 N 5.07 Gef. C 69.78 H 10.37 N 5.62

¹⁶⁾ Hierfür sind wir Hrn. Prof. Dr. v. Brücke, Pharmakolog. Institut der Universität Wien, zu Dank verpflichtet.

N-Methyl-*N*-dodecyl-benzylamin-*N*-oxyd (IV): 2.5 g Methyl-*n*-dodecyl-benzylamin¹¹⁾ wurden mit 9.7 ccm Wasserstoffperoxyd 30-proz. (10 Moll. H₂O₂/Mol. Amin) unter Zusatz von 20 ccm Alkohol am besten unter Verwendung eines Vibromischers innerhalb einiger Stunden oder auch durch eintägiges Schütteln oxydiert. Nach dem Eindampfen der klaren Lösung bei 45° erhielt man 2.5 g des öligen Aminoxyds IV, welches nach längerem Aufbewahren über Diphosphorperoxyd halbfest wurde; Ausb. 2.5 g (= 95% d.Th.).

C₂₀H₃₅ON·H₂O (323.5) Ber. C 74.25 H 11.53 N 4.33 Gef. C 74.35 H 11.32 N 4.41

N-Methyl-*N*-cetyl-benzylamin-*N*-oxyd (V): Aus 34.5 g Methyl-*n*-cetyl-benzylamin¹²⁾ und 112 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd (10 Moll./Mol. Amin) unter Zusatz von 40 ccm Äthanol entstand in nahezu quantitativer Ausbeute das Amin-*N*-oxyd V, welches nach der Kristallisation aus Essigester wenig hygroskopisch war und den Zersetzungspunkt von 94° zeigte. Es bildet in hoher Konzentration mit Wasser eine kolloidale Lösung, die aber beim Verdünnen klar wird und dann sehr gut schäumt.

C₂₄H₄₃ON·2H₂O (397.6) Ber. C 72.50 H 11.92 N 3.52 Gef. C 71.84 H 11.24 N 3.42

Die quantitative Mikrohydrierung wurde mit Palladium auf Aluminiumoxyd durchgeführt (Einwaage: 1.113 mg Stbst. in 2 ccm Alkohol, 6.6 mg Katalysator, 5-proz.). Nach 15 Min. waren 1.02 Moll. H₂ aufgenommen. Die Hydrierung ging danach sehr langsam weiter und ergab nach 5 Stdn. die Aufnahme von 1.32 Moll. H₂.

N-Octyl-hexamethylenimin-*N*-oxyd (VI): 19.3 *n*-Octyl-bromid und 15 g Hexamethylenimin wurden in 15 ccm Alkohol im Bombenrohr während 24 Stdn. bei 140° zur Reaktion gebracht. Das halbste Umsetzungsprodukt ergab nach der Aufarbeitung mit Lauge und anschließendem Ausäthern 12.2 g (58% d.Th., bez. auf Bromid) des bei 139–142°/13 Torr siedenden farblosen *N*-*n*-Octyl-hexamethylenimins.

C₁₄H₂₉N (211.4) Ber. N 6.63 Gef. N 6.88

Darstellung von VI mit Benzopersäure¹⁷⁾: 12 g *N*-*n*-Octyl-hexamethylenimin (Sdp. 139–142°) wurden mit 310 g benzolischer Benzopersäure-Lösung¹⁸⁾ (0.9 g akt. Sauerstoff) versetzt und zwei Tage bei +4° gehalten. Die Lösung verfärbte sich bräunlich. Durch Titration wurde nachgewiesen, daß kein akt. Sauerstoff mehr vorhanden war. Das Reaktionsgemisch wurde nun dreimal mit 50 ccm 20-proz. Salzsäure durchgeschüttelt und die salzsaure Lösung abgedampft. Es hinterblieb eine schwach bräunliche, zähe Kristallmasse, die zur weiteren Reinigung mit Äther durchgerieben wurde. 2.3 g (15% d.Th.) an Hydrochlorid des Aminoxyds VI, das mit einem Mol. H₂O teilweise kristallisierte, konnten gewonnen werden. Die Substanz war außerordentlich hygroskopisch.

C₁₄H₂₉ON·HCl·H₂O (281.8) Ber. C 59.65 H 11.44 Gef. C 59.68 H 11.46

Darstellung von VI mit Wasserstoffperoxyd: 12.2 g *N*-*n*-Octyl-hexamethylenimin, 32.5 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd (5 Moll./Mol. Amin) und 20 ccm Alkohol zeigten beim Zusammengeben leichte Erwärmung. Nach 1½stdg. Stehen und häufigem Umschütteln bei 60° war die ölige Schicht verschwunden, nach 5tägigem Stehen bei Zimmertemperatur war der Reaktionsansatz klar. Es wurde bei 45° eingedampft. Nach dem Abkühlen kristallisierte das Aminoxyd VI; Ausb. 14 g (100% d.Th.). Weiße, außerordentlich hygroskopische und zur Schmelzpunktsbestimmung nicht geeignete Kristalle.

C₁₄H₂₉ON·H₂O (245.4) Ber. C 68.52 H 12.73 N 5.71 Gef. C 68.49 H 11.20 N 5.77

N-*n*-Dodecyl-hexamethylenimin-*N*-oxyd (VII): Das als Ausgangsmaterial benötigte *N*-*n*-Dodecyl-hexamethylenimin wurde aus 25 g *n*-Dodecylbromid, 10 g Hexamethylenimin und 12 ccm Alkohol nach 22stdg. Reaktion bei 150° im Bombenrohr gewonnen. Das Reaktionsprodukt war zunächst fest und wachsartig. Die Aufarbeitung mit Lauge und durch anschließendes Ausäthern führte zu 8.5 g (32% d.Th. bez. auf Dodecylbromid) des farblosen, bei 155–162°/0.4 Torr destillierenden Imins.

C₁₈H₃₇N (267.5) Ber. N 5.24 Gef. N 5.77

¹⁷⁾ S. dazu J. Meisenheimer, B. 59, 1849 [1926].

¹⁸⁾ Hergestellt nach Org. Syntheses Coll. Vol. I, S. 422.

8.5 g *N-n*-Dodecyl-hexamethylenimin, 36.6 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd und 30 ccm Alkohol wurden 2 Stdn. bei 60° unter gelegentlichem Umschütteln aufbewahrt. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur war die Umsetzung beendet und das Reaktionsgemisch in Wasser klar löslich. Nach dem Eindampfen bei 30–40° hinterblieben 7.4 g (82% d.Th.) eines blaßgelben, salbenartigen Produktes, welches nach Verrühren mit absol. Äther ein feines, sehr hygroskopisches Pulver des Aminoxyds VII mit dem Schmp. 108° ergab.

$C_{18}H_{37}ON$ (283.5) Ber. C 76.22 H 13.15 N 4.94 Gef. C 75.82 H 12.97 N 5.05

Bei der Aufbewahrung dieses Iminoxydes in einem mit Kork verschlossenen Röhren wird langsam das Hydrat gebildet.

$C_{18}H_{37}ON \cdot H_2O$ (301.5) Ber. C 71.70 H 13.04 N 4.65 Gef. C 71.82 H 13.40 N 4.85

Die Mikrohydrierung ergab bei einer Einwaage von 2.340 mg in 2 ccm Alkohol und 8.4 mg Pd/BaSO₄ (3-proz.) die Aufnahme von 1.0 Mol. H₂ als Endwert nach 6 Stunden.

N-n-Cetyl-hexamethylenimin-*N*-oxyd (VIII): Nach 4stdg. Kochen unter Rückfluß von 20 g *n*-Cetylchlorid, 10 g Hexamethylenimin und 15 ccm Alkohol wurden nach der Aufarbeitung durch Versetzen mit Natronlauge und Ausäthern 9.5 g unverändertes Cetylchlorid und 10.5 g *N-n*-Cetyl-hexamethylenimin mit dem Sdp._{0.01} 186–193° erhalten. Nach erneuter Umsetzung des unveränderten Ausgangsmaterials mit 5 g Hexamethylenimin erhielt man als Gesamtausbeute 12 g des tert. Amins (Ausb. 48.7% ber. auf Cetylchlorid) mit dem Sdp._{0.01} 184–186°.

$C_{22}H_{45}N$ (323.6) Ber. N 4.33 Gef. N 4.63

Die Oxydation von 12 g *N-n*-Cetyl-hexamethylenimin, durchgeführt in der üblichen Weise mit 20.6 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd (5 Moll. H₂O₂/Mol. Amin) in 30 ccm Alkohol ergab das aus Essigester kristallisierende, in weißen, blättrigen, wachstigen Kristallen erhältliche Aminoxyd VIII. Schmp. 60–65°; Ausb. 10.3 g (82% d.Th.).

$C_{22}H_{45}ON \cdot 1.5H_2O$ (366.6) Ber. C 72.07 H 13.20 N 3.82 Gef. C 72.35 H 13.07 N 3.94

Aus wäbr. Lösung fiel ein gelbes Pikrat, das nach der Kristallisation aus Alkohol den Schmp. 45–46° zeigte.

$C_{22}H_{45}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ (568.7) Ber. C 59.13 H 8.51 N 9.85 Gef. C 59.82 H 8.58 N 9.73

N.N.N'.N'-Tetraäthyl-äthylendiamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R=R'=C₂H₅, n=2): 9.8 g Tetraäthyl-äthylendiamin¹³ ließen sich mit 64 ccm Wasserstoffperoxyd (30-proz., 5 Moll. H₂O₂/Aminogruppe) in heftig unter Wärmeabgabe verlaufender Reaktion in 15.2 g (Ausb. 92% d.Th.) des Diamindioxyds umwandeln. Das hygroskopische Produkt konnte aus Essigester + Alkohol kristallisiert werden; Schmp. 105–107°. Bei längerem Aufbewahren über Diphosphorperoxyd erfolgte Zersetzung unter Braunfärbung. Die geringste gebundene Wassermenge war 4 Moleküle.

$C_{10}H_{24}O_2N_2 \cdot 4H_2O$ (276.4) Ber. C 43.45 H 11.67 N 10.14 Gef. C 43.64 H 11.20 N 10.35

Die quantitative Mikrohydrierung von 2.764 mg in 2 ccm Alkohol unter Zusatz von 8.6 mg Pd/Al₂O₃ (5-proz.) führte unter Zugrundelegung des Mol.-Gewichtes 276.4 zum Endwert der Aufnahme von 2.07 Moll. H₂.

Das aus wäbr. Lösung gewonnene Dipikrat zeigte den Schmp. 155° (Zers.).

$C_{10}H_{24}O_2N_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$ (662.5) Ber. C 39.88 H 4.11 N 16.92 Gef. C 40.04 H 4.61 N 17.19

N.N.N'.N'-Tetraäthyl-tetramethylendiamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R=R'=C₂H₅, n=4): Aus 21.6 g 1.4-Dibrombutan wurden nach Zusatz von 24 ccm Diäthylamin und 20 ccm Alkohol unter 16stdg. Erhitzen im Rohr auf 140° 2 g (10% d.Th. ber. auf Dibrombutan) *N.N.N'.N'*-Tetraäthyl-tetramethylendiamin mit dem Sdp.₁₃ 119° erhalten.

$C_{12}H_{28}N_2$ (200.4) Ber. N 13.98 Gef. N 13.79

Die Oxydation von 2.5 g dieses Diamins wurde mit 7 ccm Wasserstoffperoxyd (5 Moll. H₂O₂/Aminogruppe) in 5 ccm Alkohol im Verlauf eines Tages durchgeführt. Von dem öligen, nicht umgesetzten Diamin konnte abgegossen werden; durch Eindampfen wurden 2.8 g (80% d.Th.) des gewünschten Diaminoxyds erhalten. Kristallisation aus Alkohol + Äther; Schmp. 114°.

$C_{12}H_{28}O_2N_2 \cdot 2H_2O$ (304.4) Ber. C 47.34 H 9.27 N 9.20 Gef. C 47.42 H 10.80 N 9.22

Ein Dipikrat fiel aus wäbr. Lösung aus und zeigte den Zersp. 163° (Verfärbung vor Erreichen des Schmelzpunktes).

$C_{12}H_{28}O_2N_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$ (690.6) Ber. C 41.74 H 4.96 N 16.23 Gef. C 41.55 H 5.15 N 16.12

N.N.N'.N'-Tetraäthyl-hexamethylendiamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R=R' = C_2H_5 , n=6): 12.3 g 1.6-Dibrom-hexan, umgesetzt mit 11 g Diäthylamin in 10 ccm Alkohol durch 24stdg. Erhitzen im Bombenrohr bei 150° ergaben 6 g (53% d.Th.) des bei 135°/13 Torr siedenden *N.N.N'.N'*-Tetraäthyl-hexamethylendiamins.

$C_{14}H_{32}N_2$ (228.4) Ber. N 12.27 Gef. N 12.31

Die Umsetzung von 6 g dieses ditertiären Diamins mit 28 ccm Perhydrol in 15 ccm Alkohol führte nach 1tägig. Stehenlassen bei Raumtemperatur zu 6.8 g (99% d.Th.) des mit 4 Moll. H_2O kristallisierenden, außerordentlich hygroskopischen Diamindioxyds; Schmp. 98–102°.

$C_{14}H_{32}O_2N_2 \cdot 4H_2O$ (332.5) Ber. C 50.57 H 12.13 N 8.43 Gef. C 50.32 H 10.49 N 7.43

Das Diamindioxyd ergab ein aus Wasser kristallisierendes Dipikrat mit dem Schmp. 163–165°.

$C_{14}H_{32}O_2N_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$ (718.6) Ber. C 43.45 H 5.32 N 15.49 Gef. C 43.51 H 5.09 N 15.24

N.N.N'.N'-Tetraäthyl-dekamethylendiamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R=R' = C_2H_5 , n=10): 6.1 g *N.N.N'.N'*-Tetraäthyl-dekamethylendiamin werden aus 10 g 1.10-Dibrom-decan und 7.3 g Diäthylamin mit 8 ccm Alkohol nach 24stdg. Erhitzen im Rohr auf 140° mit dem Sdp._{0,01} 120–122° gewonnen.

$C_{18}H_{40}N_2$ (284.5) Ber. N 9.85 Gef. N 10.01

Bei Erwärmung von 6.1 g des Diamins mit 24 ccm Perhydrol (5 Moll. H_2O_2 /Aminogruppe) und 15 ccm Alkohol auf 50° war die Oxydation nach 20 Min. beendet. Nach dem Abdampfen und scharfen Trocknen hinterblieben 6.7 g des Monohydrates des Diaminoxids als nicht kristallisierendes, außergewöhnlich hygroskopisches Öl. Zur Analyse wurde bis zum Substanzverlust bei 100° getrocknet.

$C_{18}H_{40}O_2N_2 \cdot H_2O$ (334.5) Ber. C 64.62 H 12.65 N 8.37 Gef. C 64.96 H 11.55 N 8.18

Die Mikrohydrierung von 3.969 mg in 2 ccm Alkohol mit 9.1 mg Pd/BaSO₄ (3-proz.) führte nach 6 Std. zu einem Endwert von 1.94 Moll. H_2 unter Annahme des Mol.-Gewichtes 334.5.

Das Pikrat ließ sich nicht kristallisieren.

N.N.N'.N'-Tetraäthyl-dodekamethylendiamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R=R' = C_2H_5 , n=12): Als Ausgangsmaterial stand Dekamethylen-dicarbonsäure-(1,10) (Schmp. 129°) zur Verfügung. Nach Überführung in den Diäthylester wurde dieser der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in absol. Äther unterworfen. So konnten aus 30.8 g Diäthylester, welche in 80 ccm absol. Äther gelöst und mit 12 g LiAlH₄ in 240 ccm absol. Äther versetzt worden waren, nach der Zersetzung und Extraktion im Soxhlet-Apparat 21.6 g (98% d.Th.) des Diols mit dem Schmp. 76°¹⁹⁾ gewonnen werden.

Das Diol wurde durch Einwirkung von Bromwasserstoff²⁰⁾ in sein Dibromid vom Schmp. 31.5° übergeführt; Ausb. 84% d.Theorie.

21 g Dibromid ergaben nach 24stdg. Erhitzen im Bombenrohr auf 140° mit 19.5 g Diäthylamin 9.7 g (35% bez. auf Dibromdodecan) des bei 125–128°/0.01 Torr siedenden *N.N.N'.N'*-Tetraäthyl-dodekamethylendiamins.

$C_{20}H_{44}N_2$ (312.6) Ber. N 8.96 Gef. N 8.58

Mit 35 ccm Perhydrol und 15 ccm Alkohol wurden aus 9.7 g Diamin durch 2stdg. Erhitzen auf 60° oder durch 1tägige Reaktion bei Zimmertemperatur 9.6 g (90% d.Th.) Diaminoxid als Öl erhalten. Nur durch häufiges Umfällen aus Alkohol mit Äther und darauffolgendes Trocknen über Diphosphorpentoxyd i. Vak. ließ es sich einigermaßen analysenrein erhalten.

$C_{20}H_{44}O_2N_2 \cdot 2H_2O$ (380.6) Ber. C 63.11 H 11.71 N 7.36 Gef. C 63.46 H 10.56 N 8.05

¹⁹⁾ P. Chuit u. J. Hausser, Helv. chim. Acta 12, 463 [1929], Schmp. 79–79.5°.

²⁰⁾ S. dazu W. L. McEwen, Org. Syntheses XX, 24 [1940].

N.N'-Dimethyl-*N.N'*-dibenzyl-hexamethylen-diamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R = CH₃, R' = CH₂·C₆H₅, n = 6): Aus 24 g 1.6-Dibrom-hexan, 36 g Methyl-benzyl-amin und 15 ccm Alkohol entstanden nach 24stdg. Erhitzen im Bombenrohr bei 150° 11 g (35% d.Th. bez. auf Dibromhexan) *N.N'*-Dimethyl-*N.N'*-dibenzyl-hexamethylendiamin mit dem Sdp._{0.01} 175–176°.

C₂₂H₃₂N₂ (324.5) Ber. N 8.63 Gef. N 8.47

11 g des Diamins, 20 ccm Perhydrol (5 Moll. H₂O₂/Aminogruppe) und 20 ccm Äthanol führten nach 2tägig. Rühren bei Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute (13.3 g) zum Dihydrat des Diamins. Das i.Vak. getrocknete Rohprodukt konnten wir aus absol. Alkohol mittels absol. Äthers umfällen und erhielten so ein weißes, hygroskopisches Pulver mit dem Schmp. 113°.

C₂₂H₃₂O₂N₂·2H₂O (392.5) Ber. N 7.14 Gef. N 7.00

Aus wäbr. Lösung konnte das Pikrat erhalten werden; Schmp. 69–72°.

C₂₂H₃₂O₂N₂·2C₆H₃O₇N₃ (814.7) Ber. C 50.12 H 4.70 N 13.75 Gef. C 50.75 H 5.26 N 13.94

Die quantitative Mikrohydrierung von 2.448 mg in 2 ccm Alkohol und 9.2 mg Pd/BaSO₄ (5-proz.) ergab die Aufnahme von 2 Moll. H₂ innerhalb weniger Minuten. Nach 30 Min. betrug die Aufnahme 3.97 Moll. Von diesem Zeitpunkt an war nur eine langsam weiterlaufende Hydrierung zu beobachten.

N.N'-Dicyclohexamethylen-hexamethylendiamin-*N.N'*-dioxyd (IX; R, R' = [CH₂]₆, n = 6): Die als Ausgangsmaterial benötigten 7.5 g des *N.N'*-Dicyclohexamethylen-hexamethylendiamins konnten in der üblichen Weise aus 20 g 1.6-Dibromhexan und 19.5 g Hexamethylenimin erhalten werden. Ausbeute 33% d.Th. bez. auf Dibromhexan; Sdp._{0.10} 141–145°.

C₁₈H₃₆N₂ (280.5) Ber. N 9.99 Gef. N 10.37

Aus 7.5 g Diamin erhielten wir nach Zugabe von 60 ccm Wasserstoffperoxyd (30-proz.) und 20 ccm Alkohol nach einigen Stdn. das Diamindioxyd zunächst als zähe Masse, welche nach tagelangem Trocknen fest wurde. Die Ausbeute war quantitativ und betrug 8.4 g.

C₁₈H₃₆O₂N₂·H₂O (330.6) Ber. C 65.41 H 11.59 N 8.48 Gef. C 65.07 H 11.43 N 8.22

Das aus wäbr. Lösung anfallende Dipikrat zeigte den Schmp. 152–153°.

C₁₈H₃₆O₆N₂·2C₆H₃O₇N₃ (770.7) Ber. C 46.75 H 5.49 N 14.54 Gef. C 46.88 H 5.52 N 14.83

172. Friedrich Nerdel und Erich Henkel: Neue Methoden zur Spaltung racemischer Carbonylverbindungen, I. Mittel.: *d*-Tartramidsäurehydrazid, ein neues optisch aktives Carbonylreagens

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 23. Mai 1952)

Darstellung und Eigenschaften von *d*-Tartramidsäurehydrazid werden beschrieben. Die leicht zugängliche Verbindung liefert mit zahlreichen Carbonylverbindungen gut kristallisierende Derivate, „*d*-Tartramazone“, und ist zur Antipoden-Spaltung geeignet, wie die Gewinnung von (+)-2.6-Dimethyl-octanal-(8) aus racemischem Ausgangsmaterial zeigt.

Im Rahmen von Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und optischer Aktivität waren wir vor das Problem der Spaltung einer ganzen Reihe von *d,l*-Carbonylverbindungen gestellt.

Bisher sind für derartige Zwecke etwa zwanzig optisch aktive Carbonylreagenzien entwickelt oder vorgeschlagen worden, unter denen die folgenden besonders hervorzuheben