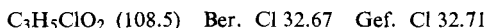


UV-Lampe ein trockener Chlorstrom derartig eingeleitet, daß die Gasblasen in einer Schraubenwaschflasche gerade noch zählbar waren. Nach einer *Chlor*-Aufnahme von etwa 70 % d. Th. wurde die Reaktion abgebrochen und das Reaktionsgut i. Vak. übergetrieben. Beim Fraktionieren unter Normaldruck konnten 40 g 1.3-Dioxolan zurückgewonnen werden. Ferner wurden 60 g einer bei 130–135° siedenden Substanz, aus der durch Feindestillation *Ameisensäure-[\beta-chlor-äthylester]* isoliert werden konnte, erhalten. Sdp. 131°, n_D^{20} 1.4250.



Die sich anschließenden und in größerer Menge anfallenden höheren Fraktionen wurden verworfen.

HORST BÖHME, EBERHARD MUNDLOS und GÜNTER KEITZER

Über α -halogenierte Amine, IV¹⁾

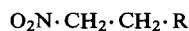
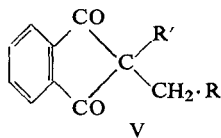
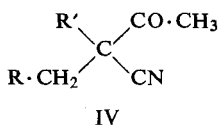
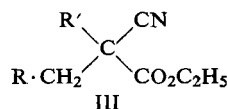
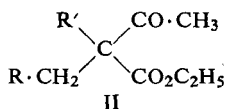
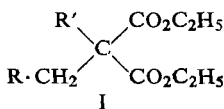
Aminomethylierung CH-acider Verbindungen mit α -halogenierten Aminen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 7. Januar 1958)

Die Natriumsalze in α -Stellung monosubstituierter β -Dicarbonylverbindungen und anderer CH-acider Verbindungen reagieren mit α -halogenierten Aminen unter Bildung der zu erwartenden Aminomethylverbindungen.

α -Halogenierte Amine, die auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens als resonanzstabilisierte Carbenium-Immonium-Salze zu formulieren sind, reagieren mit Phenyllithium oder mit Phenylmagnesiumbromid unter Aminomethylierung des Aryls und Bildung von Dialkyl-benzyl-aminen²⁾. In ähnlicher Weise lassen sich aus den Natriumsalzen CH-acider Verbindungen wie Monoalkyl- oder -arylmalonestern die Aminomethylmalonsäure-Abkömmlinge I gewinnen. α -Alkyl-



VI

R = (CH₃)₂N–; (C₂H₅)₂N–; C₃H₁₀N–; (C₂H₅)(C₆H₅·CH₂)N–;
R' = CH₃–; C₂H₅–; C₆H₅–

1) III. Mittell.: H. BÖHME, W. LEHNERS und G. KEITZER, Chem. Ber. 91, 340 [1958].

2) H. BÖHME, E. MUNDLOS und O. E. HERBOTH, Chem. Ber. 90, 2003 [1957].

acetessigsäureester bilden analog α -Aminomethyl-acetessigester-Derivate II, und Methylcyanessigester liefert die entsprechenden Aminomethylverbindungen III. Erwartungsgemäß wurde in analoger Weise Phenyl-acetacetonitril zu IV und 1.3-Dioxo-2-methyl-hydrinden als Beispiel für ein β -Diketon zu kristallisierten Verbindungen des Typs V aminomethyliert. Schließlich gelang es auch, die Natriumverbindungen von Mononitroalkanen mit α -halogenierten Aminen zu Abkömmlingen des 2-Nitro-1-amino-äthans VI umzusetzen.

Die hier beschriebenen Umsetzungen der α -halogenierten Amine führen zu Reaktionsprodukten, die in einigen Fällen auch durch eine Mannich-Reaktion zugänglich sind. So erhielten K. BODENDORF, K. J. KRÜGER und F. ZERNIAL³⁾ aus Monoalkyl-acetessigestern mit Formaldehyd und sekundären Aminen Aminomethyl-acetessigester-Derivate des Typs II, eine Umsetzung, die etwa gleichzeitig in einem belgischen sowie einem französischen⁴⁾ und noch später in einem amerikanischen Patent⁵⁾ beschrieben wurde. H. HELLMANN und K. SEEGMÜLLER⁶⁾ zeigten ferner kürzlich, daß Phenyl- oder Benzylcyanessigester mit Formaldehyd und Piperazin in ähnlicher Weise reagieren. Die Darstellung von Mannich-Basen aus β -Diketonen oder aus mono-alkyl- bzw. -aryl-substituierten Malonsäurediestern scheint hingegen bisher nicht gelungen zu sein⁷⁾, lediglich bei Acylaminomalonestern haben A. BUTENANDT und H. HELLMANN⁸⁾ eine glatte Kondensation beobachtet. Der jetzt beschriebene, von uns⁹⁾ vor einigen Jahren gefundene Weg zur Darstellung dieser als Zwischenprodukte recht wertvollen, verschiedenartigen Verbindungstypen über die α -halogenierte Amine scheint, wie die angeführten Beispiele lehren, sehr allgemein anwendbar zu sein und auch in solchen Fällen zum Erfolg zu führen, wo die Mannich-Reaktion versagt.

Den FARBWERKEN HOECHST AG. sind wir für Unterstützung dieser Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Methyl-diäthylaminomethyl-malonsäure-diäthylester: Das aus 6.8 g *Methylmalonsäure-diäthylester* und 0.9 g Natriumdraht unter absol. Äther dargestellte Natriumsalz wurde nach Abdestillieren des Äthers in 50 ccm trockenem Acetonitril gelöst und zu 6.0 g *Chlormethyl-diäthyl-amin* gegeben. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wurde abgesaugt und die Lösung i. Vak. eingedunstet. Sdp.₁₂ 127°, Ausb. 6.8 g (70% d. Th.).

$C_{13}H_{25}NO_4$ (259.3) Ber. C 60.20 H 9.72 N 5.40 Gef. C 59.93 H 9.57 N 5.10

3) Liebigs Ann. Chem. **562**, 1 [1949].

4) LUXEMA (Soc. An., Soc. Holding Luxembourggeoise à Forme de Soc. An.), Franz. Pat. 983 607 vom 23. 3. 1949, Belg. Prior. vom 27. 3. 1948; C. **1953**, 6096.

5) HEYDEN PHARMACAL CO.; Erf. J. H. T. LEDRUT, Amer. Pat. 2 752 352 vom 20. 12. 1952; C. **1957**, 9776.

6) Chem. Ber. **90**, 1363 [1957].

7) Vgl. H. HELLMANN und G. OPITZ, Angew. Chem. **68**, 265 [1956], sowie l. c.⁶⁾

8) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 168 [1949].

9) Dtsch. Bundes-Pat. 958 738 vom 28. 8. 1954 der FARBWERKE HOECHST AG., Erf. H. BÖHME und E. MUNDLOS.

Analog wurden die in Tab. 1 aufgeführten Malonsäure-diäthylester-Derivate gewonnen, aus den entweder durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung die Hydrochloride oder durch Fällen mit Pikrinsäure die Pikrate dargestellt wurden.

Tab. 1. Aminomethylmalonester-Derivate I mit verschiedenen Substituenten R und R'

	Sdp.	Formel Mol.-Gew.	Analyse		Salz Schmp.	Analyse	
			Ber.	Gef.		Ber.	Gef.
R' = Methyl- R = Dimethylamino-	85°/ 1 Torr	C ₁₁ H ₂₁ NO ₄ (231.3)	C 57.12 H 9.15 N 6.06	C 56.90 H 9.19 N 6.16	Hydrochlorid 136° (aus Dioxan/ Essigester)	C 49.34 H 8.28 Cl 13.24	C 49.33 H 8.44 Cl 13.10
R' = Äthyl- R = Dimethylamino-	98–100°/ 1.5 Torr	C ₁₂ H ₂₃ NO ₄ (245.3)	C 58.80 H 9.43 N 5.72	C 59.10 H 9.57 N 5.86	Hydrochlorid 134° (aus Essigester)	C 51.20 H 8.55 Cl 12.60	C 51.18 H 8.68 Cl 12.55
R' = Äthyl- R = Piperidino-	140–142°/ 2.5 Torr	C ₁₅ H ₂₇ NO ₄ (285.3)	C 63.15 H 9.55 N 4.90	C 62.88 H 9.63 N 4.95	Hydrochlorid 138–141° (aus Isopropyl- alkohol/Äther)	C 56.05 H 8.75 Cl 11.00	C 55.95 H 8.92 Cl 10.80
R' = Phenyl- R = Dimethylamino-	*)	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ (293.3)	C 65.60 H 7.90 N 4.80	C 65.83 H 7.96 N 4.79	Pikrat 112° (aus Benzol/ Äther)	C 50.70 H 5.00 N 10.65	C 50.93 H 5.09 N 10.62

*) nicht dest., über Hydrochlorid gereinigt.

α-Methyl-α-diäthylaminomethyl-acetessigsäure-äthylester: Das aus 10 g *α-Methyl-acetessigsäure-äthylester* und 1.6 g Natrium unter Äther gewonnene Natriumsalz wurde in 50 ccm trockenem Acetonitril mit 10.0 g *Chlormethyl-diäthyl-amin* umgesetzt, das gebildete Natriumchlorid abgesaugt, das Filtrat mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Sdp.₁₂ 119–121°, Ausb. 11.0 g (78% d. Th.).

C₁₂H₂₃NO₃ (229.3) Ber. C 62.85 H 10.11 N 6.11 Gef. C 62.43 H 10.02 N 6.38

α-Methyl-α-piperidinomethyl-acetessigsäure-äthylester, Sdp.₁₂ 134°, wurde analog dargestellt.

C₁₃H₂₃NO₃ (241.3) Ber. C 64.70 H 9.61 N 5.80 Gef. C 64.52 H 9.40 N 5.72

α-Methyl-α-[äthyl-benzyl-aminomethyl]-acetessigsäure-äthylester wurde analog durch 2stdg. Erwärmen der Komponenten in absol. Äther unter Rühren, Absaugen von Natriumchlorid, Eindampfen des Filtrats und Reinigung der Base über das Hydrochlorid gewonnen. Sdp._{0.2} 132–136°.

C₁₇H₂₅NO₃ (291.4) Ber. C 70.08 H 8.65 N 4.81 Gef. C 70.37 H 8.75 N 4.80

Methyl-[dimethylaminomethyl]-cyanessigsäure-äthylester: Zu dem aus 12.7 g *Methyl-cyanessigsäure-äthylester* und 2.3 g Natrium unter absol. Äther gewonnenen Natriumsalz wurden 9.5 g in wasserfreiem Acetonitril aufgeschlämmtes *Dimethyl-chlormethyl-amin* gegeben. Es wurde 2 Stdn. auf 50° erwärmt, dann das Lösungsmittel i. Vak. abgesaugt, der Rückstand unter Kühlen in verd. Salzsäure gelöst und die Base durch Zugabe von Lauge in Freiheit gesetzt. Sdp.₁₂ 120–122°.

C₉H₁₆N₂O₂ (184.2) Ber. C 58.73 H 8.76 N 15.20 Gef. C 58.73 H 9.04 N 15.11

Methyl-[diäthylaminomethyl]-cyanessigsäure-äthylester vom Sdp.₁₀ 116–120° wurde analog dargestellt.

C₁₁H₂₀N₂O₂ (212.2) Ber. C 62.26 H 9.50 N 13.20 Gef. C 62.30 H 9.76 N 13.23

Dimethylaminomethyl-phenyl-acetetonitril: 9.0 g durch Waschen mit Äther bis zur Farblosigkeit gereinigtes *Phenyl-acetetonitril-natrium* wurden unter 50 ccm trockenem Acetonitril mit 7.5 g 60-proz. *Dimethyl-chlormethyl-amin* etwa 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und

anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure gelöst, die filtrierte salzsaure Lösung durch Ausschütteln mit Äther gereinigt, anschließend unter Kühlung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde eingedunstet und das hinterbleibende, schwachgelb gefärbte Öl bei 35°/11 Torr über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 3.5 g (34% d. Th.).

$C_{13}H_{16}N_2O$ (216.2) Ber. C 72.21 H 7.46 N 12.96 Gef. C 72.23 H 7.75 N 13.18

1.3-Dioxo-2-methyl-2-dimethylaminomethyl-hydrinden: 15.0 g 60-proz. *Dimethyl-brommethyl-amin* und 18.2 g *2-Methyl-indandion-(1.3)-natrium* wurden unter 50 ccm trockenem Acetonitril 1 Stde. unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt und anschließend vom festen Rückstand abfiltriert. Durch Einengen des Filtrats i. Vak. wurden 7.4 g (53% d. Th.) gelber, aminartig riechender Kristalle erhalten, Schmp. 84° (aus verd. Äthanol).

$C_{13}H_{15}NO_2$ (217.3) Ber. C 71.93 H 6.96 N 6.45 Gef. C 72.20 H 6.99 N 6.61

Pikrat: Schmp. 194°.

$C_{13}H_{15}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (446.4) Ber. C 51.12 H 4.07 N 12.56 Gef. C 51.16 H 4.24 N 12.48

Hydrochlorid: Schmp. 138°.

$C_{13}H_{15}NO_2 \cdot HCl$ (253.8) Ber. C 61.64 H 6.35 Cl 13.95 N 5.50
Gef. C 61.93 H 6.50 Cl 13.90 N 5.68

1.3-Diäxo-2-methyl-2-piperidinomethyl-hydrinden wurde analog in Form aminartig riechender, gelber Kristalle vom Schmp. 77° (aus verd. Äthanol) gewonnen.

$C_{16}H_{19}NO_2$ (257.3) Ber. C 74.67 H 7.44 N 5.45 Gef. C 75.40 H 7.56 N 5.22

Pikrat: Schmp. 163° (Zers., aus Essigester/Petroläther).

$C_{16}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (486.4) Ber. C 54.27 H 4.56 N 11.52 Gef. C 53.99 H 4.77 N 11.59

*Diäthyl-[\beta-nitro-äthyl]-amin*¹⁰⁾: Das aus 10.0 g *Nitromethan* und 3.8 g Natrium unter 100 ccm Dioxan erhaltene Salz wurde mit 3.0 g *Chlormethyl-diäthyl-amin* unter 50 ccm trockenem Acetonitril 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, filtriert und wieder i. Vak. eingedunstet. Sdp.₁₂ 75° (Zers.), Ausb. 11.5 g (49% d. Th.).

$C_6H_{14}N_2O_2$ (146.2) Ber. C 49.29 H 9.65 N 19.16 Gef. C 48.73 H 9.28 N 18.67

¹⁰⁾ Auf anderem Wege gewonnen von R. L. HEATH und J. D. ROSE, J. chem. Soc. [London] 1947, 1486.