

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

95. Jahrg. Nr. 8

S. 1849—2100

HORST BÖHME, LOTHAR KOCH und ERNST KÖHLER

Über α -halogenierte Amine, X¹⁾

Die Umsetzung von Aminalen und α -Dialkylamino-äthern mit anorganischen Säurehalogeniden

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

(Eingegangen am 5. Februar 1962)

Durch Spaltung von Aminalen und α -Dialkylamino-äthern mit Phosgen, Nitrosylhalogeniden, Phosphor(III)-halogeniden, Thionylchlorid und Sulfurylchlorid in indifferenten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur wurden α -halogenierte Amine gewonnen. Über die Isolierung von Zwischen- und Nebenprodukten gelang es, Aufschluß über die einzelnen Stufen der Umsetzungen und gleichzeitig ablaufende Nebenreaktionen zu erhalten.

Aminale und α -Dialkylamino-äther werden bei der Einwirkung von Carbonsäurehalogeniden unter Bildung von Carbonsäureamiden bzw. -estern und α -halogenierten Aminen gespalten, die auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens als mesomeriestabilisierte Carbenium-Immonium-Salze zu formulieren sind²⁾. In gleicher Weise reagieren Chlorameisensäureester und liefern als Nebenprodukt Dialkylurethane. Auch Phosgen kann zur Spaltung dienen; wurde es beispielsweise in eine Lösung von Di-piperidino-methan (III) in trockenem Petroläther geleitet, so schied sich in ausgezeichneter Ausbeute *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) kristallin aus, und die Mutterlauge lieferte beim Eindampfen Piperidin-*N*-carbonsäure-chlorid (IX)³⁾, das zur weiteren Identifizierung mit Natriumäthylat in Piperidin-*N*-carbonsäure-äthylester (X)⁴⁾ übergeführt wurde.

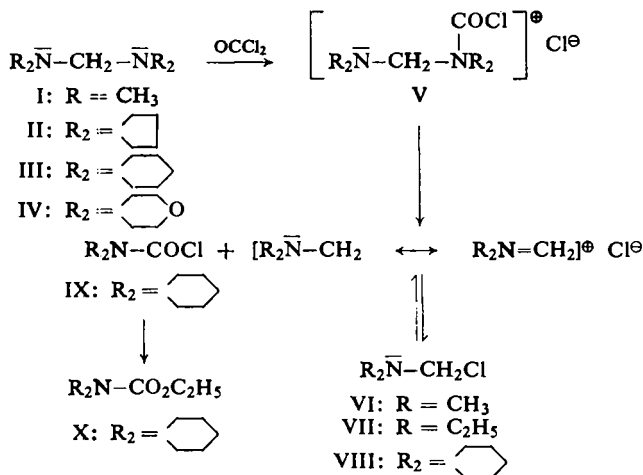
Nicht so einsinnig verlief hingegen die Spaltung von α -Aminoäthern mit Phosgen. Aus Piperidinomethyl-*n*-butyl-äther (XIII) wurde beispielsweise nur in 26-proz. Ausbeute *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) erhalten, und aus dem Filtrat ließ sich Chlormethyl-*n*-butyl-äther (XV) neben dem bereits erwähnten Piperidin-*N*-carbonsäure-chlorid (IX) isolieren. Hieraus ist zu schließen, daß das Anlagerungsprodukt XIV in

1) IX. Mittel.: H. BÖHME und K. HARTKE, Chem. Ber. 93, 1310 [1960].

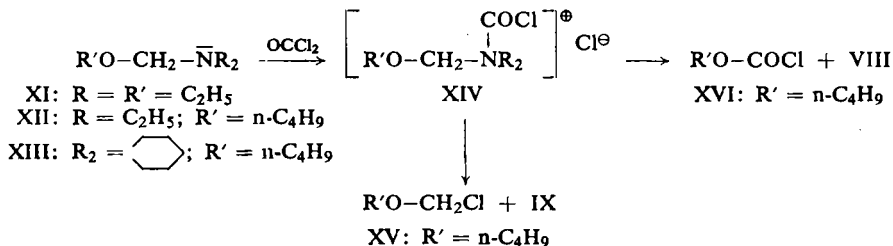
2) H. BÖHME und K. HARTKE, Chem. Ber. 93, 1305 [1960].

3) O. WALLACH und F. LEHMANN, Liebigs Ann. Chem. 237, 236 [1887].

4) C. SCHOTTEN, Ber. dtsh. chem. Ges. 15, 421 [1882].



zwei Richtungen zerfallen kann. Es entsteht entweder neben IX α -halogenierter Äther XV oder α -halogeniertes Amin VIII und Chlorameisensäureester XVI, der auf Grund seines weiteren Spaltungsvermögens nicht isoliert wurde.

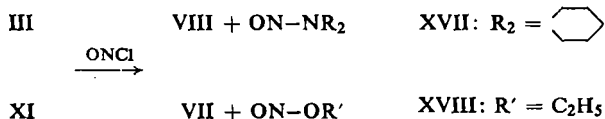


Ähnlich dem Phosgen sollten auch andere anorganische Säurehalogenide zur Spaltung von Aminalen und α -Aminoäthern geeignet sein. Erste Versuche wurden mit Nitrosylhalogeniden ausgeführt, da die hierbei als Nebenprodukte zu erwartenden Nitrosamine durch ihre Ätherlöslichkeit leicht abtrennbar sind. Leiteten wir Nitrosylchlorid in eine äther. Lösung von Di-piperidino-methan (III), so fiel *N*-Chlormethylpiperidin (VIII) aus, allerdings nicht analysenrein, sondern durch Hydrochlorid von III verunreinigt; aus der Mutterlauge ließ sich nach dem Eindampfen *N*-Nitrosopiperidin (XVII) isolieren. Analog gelang die Spaltung mit Nitrosylchlorid bei Dimorpholinomethan (IV), Bis-dimethylamino-methan (I) und *N,N'*-Benzyliden-di-piperidin (XXXI) sowie bei Diäthylaminomethyl-äthyl-äther (XI), wobei als Nebenprodukt Äthylnitrit (XVIII) entstand. Statt des Chlorids konnte mit gleichem Erfolg auch Nitrosylbromid zu den Spaltungen verwandt werden; es lieferte α -bromierte Amine.

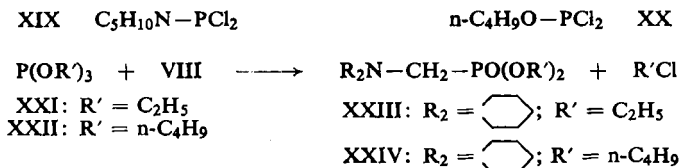
Anschließend versuchten wir Phosphorhalogenide zur Aminalspaltung heranzuziehen. Gleichmolare Mengen Di-piperidino-methan (III) und Phosphor(III)-chlorid lieferten in äther. Lösung mit 94-proz. Ausbeute *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII); aus dem Filtrat ließ sich Phosphorigsäure-dichlorid-piperidid (XIX)⁵⁾ isolieren.

⁵⁾ A. MICHAELIS, K. LUXEMBOURG und T. SCHALLHORN, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 710 [1896].

Analog reagierte Phosphor(III)-bromid. Erwartungsgemäß lieferte Piperidinomethyl-*n*-butyl-äther (XIII) mit der gleichmolaren Menge Phosphor(III)-chlorid neben



N-Chlormethyl-piperidin (VIII) Phosphorigsäure-*n*-butylester-dichlorid (XX)⁶⁾. Die als Nebenprodukte entstehenden Amid- bzw. Esterchloride der phosphorigen Säure sollten in Analogie zu den Chlorameisensäureestern gleichfalls zur Spaltung von Aminen bzw. α -Aminoäthern fähig sein. Als wir unter diesem Gesichtspunkt 3 Moll. Piperidinomethyl-*n*-butyl-äther (XIII) mit 1 Mol. Phosphor(III)-chlorid in äther. Lösung reagieren ließen, wurde jedoch nur eine geringere Menge *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) erhalten; das Filtrat enthielt nicht das erwartete Tri-*n*-butylphosphit (XXII), sondern neben *n*-Butylchlorid ein höher siedendes, phosphor- und stickstoffhaltiges Produkt, das sich als Piperidinomethyl-phosphonsäure-di-*n*-butylester (XXIV) erwies, der aus den Reaktionsprodukten nach Art einer MICHAELIS-ARBUSOW-Reaktion entstanden sein mußte. In einem Modellversuch ließ sich tatsächlich zeigen, daß *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) und Triäthylphosphit (XXI) unter Abspaltung von Äthylchlorid zu Piperidinomethyl-phosphonsäure-diäthylester (XXIII) reagierten. Verbindungen diese Typs sind bereits von E. K. FIELDS⁷⁾ aus sekundären Aminen, Form- aldehyd und Dialkylphosphit dargestellt worden.



Thionylchlorid reagierte mit der gleichmolaren Menge Di-piperidino-methan (III) in Benzol unter Bildung von *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) und dem kürzlich von G. ZINNER und W. KÖLLING⁸⁾ auf anderem Wege dargestellten Schwefligsäurechlorid-piperidid (XXV). Analog reagierte Di-pyrrolidino-methan (II); da Schwefligsäurechlorid-pyrrolidid zu explosivem Zerfall neigt, führten wir es durch Zugabe von Pyrrolidin in das beständige Schwefligsäure-dipyrrolidid (XXVI) über. α -Dialkyl-amino-äther wurden gleichfalls durch Thionylchlorid gespalten. Es entstand zum Beispiel aus Diäthylaminomethyl-*n*-butyl-äther (XII) neben Chlormethyl-diäthyl-amin (VII) Schwefligsäure-*n*-butylester-chlorid (XXVIII). Verbindungen dieses Typs sind wenig beständig und zerfallen leicht unter Bildung von Alkylchlorid und Schwefeldioxyd⁹⁾; sie sind andererseits aber ähnlich den Chlorameisensäureestern zur Spaltung von Aminen und α -Aminoäthern befähigt. Wir erhielten beispielsweise aus *N,N'*-Ben-

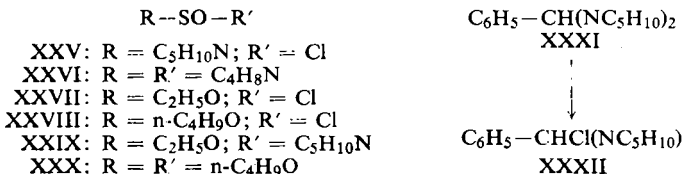
6) W. GERRARD, J. chem. Soc. [London] 1940, 1464.

7) J. Amer. chem. Soc. 74, 1528 [1952].

8) Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 293/65, 82 [1960].

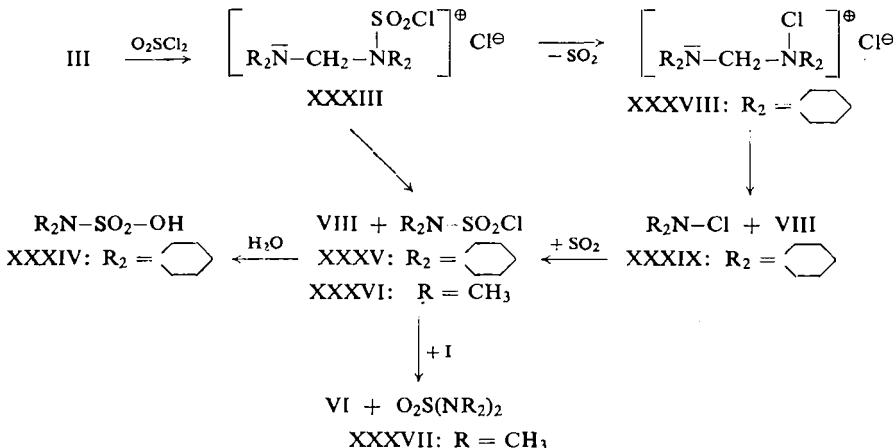
9) A. GEUTHER, Liebigs Ann. Chem. 224, 223 [1884].

zyliden-di-piperidin (XXXI) und Schwefligsäure-äthylester-chlorid (XXVII) *N*-[α -Chlorbenzyl]-piperidin (XXXII) und Schwefligsäure-äthylester-piperidid (XXIX), sowie aus Piperidinomethyl-*n*-butyl-äther (XIII) mit Schwefligsäure-*n*-butylester-chlorid (XXVIII) *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) und Schwefligsäure-di-*n*-butylester (XXX).



Durch Umsetzung von 1 Mol. Thionylchlorid und 2 Moll. Diäthylaminomethyl-*n*-butyl-äther (XII) wurden infolgedessen 2 Moll. Chlormethyl-diäthyl-amin (VII) neben Schwefligsäure-di-*n*-butylester (XXX) gewonnen.

Die Umsetzung zwischen Aminalen und Sulfurylchlorid führte in keinem der verwendeten Lösungsmittel zu analysenreinen Reaktionsprodukten, und es fiel auf, daß stets Schwefeldioxyd in Freiheit gesetzt wurde. Beispielsweise entstand in benzol. Lösung bei 0° aus Di-piperidino-methan (III) relativ unreines *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) neben Piperidin-*N*-sulfonsäure-chlorid (XXXV), das zwecks Identifizierung zur kristallisierten Säure (XXXIV)¹⁰⁾ hydrolysiert wurde. Wenn damit auch die bei normaler Aminalspaltung zu erwartenden Reaktionsprodukte isoliert wurden, so war doch nicht gesichert, daß die Umsetzung einsinnig abgelaufen war. Das Auftreten von Schwefeldioxyd deutete darauf hin, daß das Primärprodukt (XXXIII) teilweise zerfällt, ähnlich wie dies von den Addukten des Sulfurylchlorids an Pyridin bekannt ist¹¹⁾. Als Zwischenprodukt dürfte damit XXXVIII auftreten, das früher bei der Einwirkung von Chlor auf Di-piperidino-methan (III) isoliert worden ist¹²⁾; es zerfällt bei Raumtemperatur in *N*-Chlormethyl-piperidin (VIII) und *N*-Chlor-piperidin (XXXIX), von



10) G. ZINNER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **291/63**, 7 [1958].

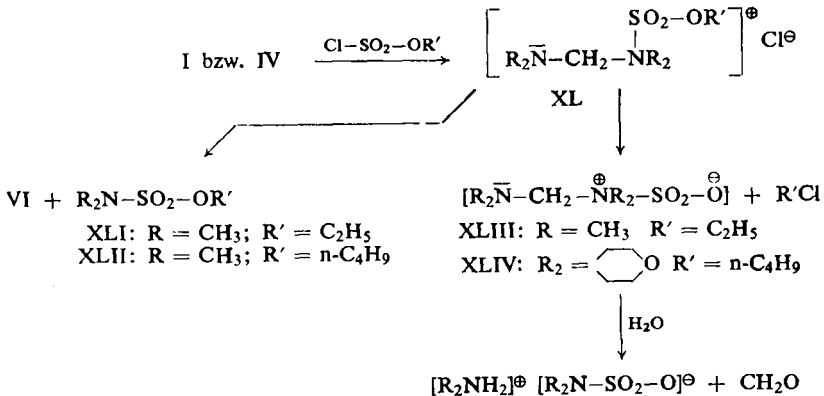
11) P. BAUMGARTEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 1174 [1927].

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

dem seinerseits wieder bekannt ist, daß es unter den waltenden Reaktionsbedingungen mit Schwefeldioxyd in Piperidin-*N*-sulfonsäure-chlorid (XXXV) übergehen kann¹³⁾. Die bei der Spaltung des Di-piperidino-methans (III) mit Sulfurylchlorid erhaltenen Produkte sind also möglicherweise auf verschiedenen Wegen entstanden.

Daß Dialkyl-sulfamidsäure-chloride selbst noch weiter zur Aminalspaltung befähigt sind, lehrte die Umsetzung zwischen der Dimethylverbindung (XXXVI) und Bis-dimethylamino-methan (I), die zu Dimethyl-chlormethyl-amin (VI) und Tetramethyl-sulfamid (XXXVII) führte.

Zunächst unübersichtlich verliefen auch Umsetzungen zwischen Esterchloriden der Schwefelsäure und Aminalen. Ließen wir beispielsweise Schwefelsäure-*n*-butylesterchlorid auf Di-morpholino-methan (IV) bei 0° in benzol. Lösung aufeinander einwirken, so schied sich das unlösliche Betain (XLIV) ab; es war aus dem Primärprodukt XL durch Abspaltung des in der Mutterlauge nachweisbaren Butylchlorids entstanden, ließ sich aus Acetonitril umkristallisieren und wurde an der Luft schnell unter Abgabe von Formaldehyd hydrolysiert. Neben dieser, der Reaktion tertiärer Amine mit Chlorsulfonsäureestern entsprechenden Umsetzung¹⁴⁾ trat aber auch die normale Aminalspaltung ein, die zu α -halogeniertem Amin und Dialkyl-sulfamidsäure-ester führte. XLI und XLII konnten beispielsweise neben Dimethyl-chlormethyl-amin (VI) bei der Umsetzung von Bis-dialkylamino-methan (I) mit Schwefelsäure-äthylesterchlorid bzw. -*n*-butylester-chlorid isoliert werden.



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und den FARBWERKEN HOECHST danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK und den FARBEN-FABRIKEN BAYER für die Überlassung von Chemikalien.

¹³⁾ R. WEGLER und K. BODENBENNER, Liebigs Ann. Chem. **624**, 25 [1959].

¹⁴⁾ P. BAUMGARTEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 1166 [1926].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Um möglichst vollständigen Ausschluß von Wasser zu gewährleisten, wurde im allgemeinen eine Schlißapparat verwannt, die es erlaubte, die Umsetzungen sowie das Absaugen, Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter trockenem Stickstoff durchzuführen und Filtrate sowie Niederschläge ohne Zutritt der Außenluft in andere Gefäße überzuführen. Vor Inbetriebnahme wurden alle Teile der Apparatur soweit als möglich von anhaftender Feuchtigkeit befreit. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden stets sorgfältig getrocknet und, wenn möglich, direkt in die Reaktionsgefäße hineindestilliert.

Zur Analyse wurden die α -halogenierten Amine in etwa 20 ccm Wasser eingewogen, anschließend durch Umschwenken gelöst, im Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt und in aliquoten Teilen der Aldehydgehalt nach der Oxim-Methode, der Halogengehalt nach VOLHARD titriert.

Umsetzungen mit Phosgen

1. In die Lösung von 18.2 g *Di-piperidino-methan* (III) in 150 ccm Petroläther wurde *Phosgen* eingeleitet, wobei sich unter schwacher Erwärmung farblose Kristalle ausschieden. Nach Beendigung der Umsetzung wurde abgesaugt, die Kristalle mit Petroläther gewaschen, getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 12.7 g (93% d. Th.) *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII).

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 26.38 CH_2O 22.22

Die Petrolätherlösung wurde i. Vak. eingeengt. Es hinterblieben 11.0 g (74% d. Th.) *Piperidin-N-carbonsäure-chlorid* (IX), Sdp.₁₆ 113–114°.

$C_6H_{10}ClNO$ (147.6) Ber. Cl 24.02 Gef. Cl 24.35

4.4 g IX wurden in 25 ccm Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0.7 g Natrium in 50 ccm Äthanol versetzt. Nach 2 Stdn. wurde ausgeschiedenes Natriumchlorid abfiltriert, eingeengt und fraktioniert. *Piperidin-N-carbonsäure-äthylester* (X), Sdp.₁₇ 99–100°, n_D^{20} 1.4586.

$C_8H_{15}NO_2$ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 61.24 H 9.85 N 9.00

2. Beim Einleiten von *Phosgen* in die Lösung von 17.1 g *Piperidinomethyl-n-butyl-äther* (XIII) in 150 ccm Äther wurden 3.5 g (26% d. Th.) *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII) erhalten, die aus Acetonitril umkristallisiert wurden.

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 25.99 CH_2O 21.90

Aus dem äther. Filtrat wurden zwei Fraktionen erhalten.

a) 3.1 g (25% d. Th.) *Chlormethyl-n-butyl-äther* (XV), Sdp.₁₇ 36°.

$C_5H_{11}ClO$ (122.6) Ber. Cl 28.92 CH_2O 24.49 Gef. Cl 28.77 CH_2O 24.21

b) 4.5 g (30% d. Th.) IX, Sdp.₃₁ 120–125°, die wie beschrieben in X übergeführt wurden. Sdp.₁₇ 99–100°, n_D^{20} 1.4588.

$C_8H_{15}NO_2$ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 61.34 H 9.85 N 9.19

Umsetzungen mit Nitrosylhalogeniden

1. In die äther. Lösung von 6.0 g *Di-piperidino-methan* (III) wurde trockenes *Nitrosylchlorid* geleitet, bis keine weitere Ausscheidung von *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII) wahrzunehmen war. Nach dem Absaugen wurde mit Äther gewaschen. Ausb. 4.2 g (95% d. Th.).

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 24.80 CH_2O 20.84

Beim Einengen des äther. Filtrats wurde *N-Nitroso-piperidin* (XVII) vom Sdp. 218°, n_D^{20} 1.4933, isoliert.

2. Aus 6.2 g *Di-morpholino-methan* (IV) wurden analog 4.1 g (90% d. Th.) *N-Chlormethyl-morpholin* erhalten.

$C_5H_{10}ClNO$ (135.6) Ber. Cl 26.14 CH_2O 22.15 Gef. Cl 25.06 CH_2O 20.67

3. Aus 5.0 g *Bis-dimethylamino-methan* (I) wurden analog 3.6 g (77% d. Th.) *Dimethyl-chlormethyl-amin* (VI) erhalten.

C_3H_8ClN (93.6) Ber. Cl 37.89 CH_2O 32.10 Gef. Cl 35.87 CH_2O 30.89

4. Aus 2.6 g *N,N'-Benzyliden-di-piperidin* (XXXI) wurden analog 2.0 g (95% d. Th.) *N-[α -Chlor-benzyl]-piperidin* (XXXII) erhalten.

$C_{12}H_{16}ClN$ (209.7) Ber. Cl 16.90 C_6H_5CHO 50.59 Gef. Cl 15.84 C_6H_5CHO 48.06

5. Aus 6.5 g *Diäthylaminomethyl-äthyl-äther* (XI) wurden analog 3.8 g (62% d. Th.) *Chlormethyl-diäthyl-amin* (VII) erhalten.

$C_5H_{12}ClN$ (121.6) Ber. Cl 29.16 CH_2O 24.69 Gef. Cl 26.73 CH_2O 22.48

6. Zur Lösung von 4.6 g *Di-piperidino-methan* (III) in Äther wurden 3.0 g *Nitrosylbromid* in Äther unter Rühren getropft, die ausgeschiedenen gelblichen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und nach dem Trocknen aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 4.3 g (97% d. Th.) *N-Brommethyl-piperidin*.

$C_6H_{12}BrN$ (178.1) Ber. Br 44.87 CH_2O 16.86 Gef. Br 42.30 CH_2O 15.80

7. Aus 5.1 g *Bis-dimethylamino-methan* (I) wurden analog 6.0 g (87% d. Th.) *Dimethyl-brommethyl-amin* erhalten.

C_3H_8BrN (138.0) Ber. Br 57.91 CH_2O 21.76 Gef. Br 56.31 CH_2O 19.82

Umsetzungen mit *Phosphor(III)-halogeniden*

1. Zur Lösung von 6.9 g *Phosphor(III)-chlorid* in 100 ccm Äther wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 9.1 g *Di-piperidino-methan* (III) in 50 ccm Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 10 Min. weitergerührt, sodann die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen, getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 6.3 g (94% d. Th.) *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII).

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 26.30 CH_2O 22.41

Das äther. Filtrat wurde eingeeengt und lieferte 3.6 g (39% d. Th.) *Phosphorigsäure-dichlorid-piperidid* (XIX)⁵⁾, gelbstichige, an der Luft rauchende Flüssigkeit, Sdp.₁₄ 101°.

$C_5H_{10}Cl_2NP$ (186.0) Ber. C 32.28 H 5.42 Cl 38.13 N 7.53
Gef. C 30.14 H 5.50 Cl 38.36 N 7.37

2. Analog wurden aus 13.5 g *Phosphor(III)-bromid* und 9.1 g *Di-piperidino-methan* (III) 8.0 g (90% d. Th.) *N-Brommethyl-piperidin* erhalten

$C_6H_{12}BrN$ (178.1) Ber. Br 44.87 CH_2O 16.86 Gef. Br 44.64 CH_2O 16.47

sowie 3.1 g (23% d. Th.) *Phosphorigsäure-dibromid-piperidid* vom Sdp._{0.1} 81–82° (geringe Zers.).

$C_5H_{10}Br_2NP$ (275.0) Ber. C 21.84 H 3.67 Br 58.12 N 5.09
Gef. C 20.54 H 3.86 Br 58.40 N 4.93

3. Aus 6.9 g *Phosphor(III)-chlorid* und 8.6 g *Piperidinomethyl-n-butyl-äther* (XIII) in Petroläther wurden analog 6.2 g (93% d. Th.) *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII) erhalten

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 26.27 CH_2O 22.21

sowie 3.1 g (35% d. Th.) *Phosphorigsäure-n-butylester-dichlorid* (XX)⁶⁾ vom Sdp.₁₉ 71°.

$C_4H_9Cl_2OP$ (175.0) Ber. Cl 40.52 P 17.70 Gef. Cl 40.32 P 17.76

4. Wurden 6.9 g *Phosphor(III)-chlorid* in 100 ccm Äther bei Raumtemperatur unter Rühren zu 25.7 g *Di-piperidino-methan* (III) in 20 ccm Äther getropft, so ließen sich 12.4 g (92% d. Th.) *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII) isolieren.

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 26.58 CH_2O 22.23

Aus dem äther. Filtrat wurden 2 Fraktionen erhalten.

a) 3.8 g (82% d. Th.) *n-Butylchlorid*, Sdp. 78°, n_D^{20} 1.4020.

b) 8.0 g (55% d. Th.) *Piperidinomethyl-phosphonsäure-di-n-butylester* (XXIV), Sdp._{0.2} 137°, n_D^{20} 1.4562.

$C_{14}H_{30}NO_3P$ (291.4) Ber. C 57.70 H 10.38 N 4.81 P 10.63
Gef. C 57.92 H 10.60 N 4.67 P 10.83

5. In einem Modellversuch ließ man zu 6.7 g *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII) langsam 8.3 g *Triäthylphosphit* (XXI) tropfen. Unter Aufschäumen und lebhaftem Erwärmen löste sich die feste Substanz. In einer vorgeschalteten, auf -70° gekühlten Falle hatten sich 1.8 g (56% d. Th.) *Äthylchlorid* kondensiert, Sdp. 12–13°, während das Reaktionsprodukt selbst beim Fraktionieren 6.2 g (52% d. Th.) *Piperidinomethyl-phosphonsäure-diäthylester* (XXIII)⁷⁾ vom Sdp._{0.4} 98°, n_D^{20} 1.4563, lieferte.

$C_{10}H_{22}NO_3P$ (235.3) Ber. C 51.05 H 9.43 N 5.95 P 13.17
Gef. C 50.93 H 9.64 N 6.00 P 13.36

Umsetzungen mit Thionylchlorid

1. Zu 18.2 g *Di-piperidino-methan* (III) in 150 ccm Benzol ließ man bei Raumtemperatur unter Rühren 11.9 g *Thionylchlorid* in 75 ccm Benzol tropfen. Nach beendeter Zugabe wurde noch 10 Min. weitergerührt, sodann die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Benzol sowie Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 12.8 g (96% d. Th.) *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII).

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 26.53 CH_2O 21.96

Aus dem benzol. Filtrat wurden nach dem Einengen durch Destillieren bei 10⁻² Torr/Luftbad 45–55° 8.7 g (52% d. Th.) *Schwefligsäure-chlorid-piperidid* (XXV) als gelbstichige Flüssigkeit erhalten, die beim Erkalten erstarrte und bei Temperaturen oberhalb von 100° verpuffte.

$C_5H_{10}ClNOS$ (167.7) Ber. Cl 21.15 S 19.13 Gef. Cl 21.61 S 19.19

2. Analog wurden aus 7.7 g *Di-pyrrolidino-methan* (II) und 6.0 g *Thionylchlorid* 5.5 g (92% d. Th.) *N-Chlormethyl-pyrrolidin* erhalten.

$C_5H_{10}ClN$ (119.6) Ber. Cl 29.65 CH_2O 25.11 Gef. Cl 29.47 CH_2O 24.85

Zum benzol. Filtrat ließ man bei Raumtemperatur unter Rühren 7.1 g *Pyrrolidin* in 30 ccm Petroläther tropfen, trennte ausgeschiedenes Hydrochlorid ab und engte das Filtrat ein. Bei 10⁻² Torr/Luftbad 50–60° gingen 7.3 g (78% d. Th.) *Schwefligsäure-di-pyrrolidid* (XXVI) über als klare, farblose, wenig beständige Flüssigkeit.

$C_8H_{16}N_2OS$ (188.3) Ber. C 51.03 H 8.57 N 14.88 Gef. C 51.46 H 8.69 N 14.59

3. 11.9 g *Thionylchlorid* in 100 ccm Äther ließ man bei Raumtemperatur unter Rühren zu 15.9 g *Diäthylaminomethyl-n-butyl-äther* (XII) tropfen. Es schied sich 11.1 g (91% d. Th.) *Chlormethyl-diäthyl-amin* (VII) ab.

$C_5H_{12}ClN$ (121.6) Ber. Cl 29.16 CH_2O 24.69 Gef. Cl 28.90 CH_2O 24.23

Wurde das Filtrat erwärmt, so entwich Schwefeldioxyd, und es ging Äther über, anschließend beim Sdp.₈₀ 60–65° vermutlich durch Butylchlorid verunreinigtes *Schwefligsäure-n-butylester-chlorid* (XXVIII).

$C_4H_9ClO_2S$ (156.6) Ber. Cl 22.64 S 20.46 Gef. Cl 24.76 S 15.84

4. Aus 6.0 g *Thionylchlorid* und 15.9 g *XII* wurden analog 11.5 g (94% d. Th.) *VII* erhalten.

$C_5H_{12}ClN$ (121.6) Ber. Cl 29.16 CH_2O 24.69 Gef. Cl 28.98 CH_2O 24.18

Das Filtrat lieferte 7.1 g (73% d. Th.) *Schwefligsäure-di-n-butylester* (XXX), Sdp.₁₄ 108°, n_D^{20} 1.4295.

$C_8H_{18}O_3S$ (194.3) Ber. C 49.45 H 9.34 S 16.50 Gef. C 49.59 H 9.37 S 16.50

5. Aus 2.6 g *Schwefligsäure-äthylester-chlorid* (XXVII) und 5.2 g *N.N'-Benzyliden-di-piperidin* (XXXI) in äther. Lösung erhielt man 3.8 g (90% d. Th.) *N-[α -Chlor-benzyl]-piperidin* (XXXII)

$C_{12}H_{16}ClN$ (209.7) Ber. Cl 16.90 C_6H_5CHO 50.59 Gef. Cl 16.79 C_6H_5CHO 50.39

und aus dem Filtrat 1.6 g (46% d. Th.) *Schwefligsäure-äthylester-piperidin* (XXIX)¹⁵⁾ als klare, farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₄ 116–117°.

$C_7H_{15}NO_2S$ (177.3) Ber. S 18.09 Gef. S 17.80

6. 7.8 g *Schwefligsäure-n-butylester-chlorid* (XXVIII) und 8.6 g *Piperidinomethyl-n-butyl-äther* (XIII) in Äther lieferten 6.3 g (94% d. Th.) *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII)

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 26.33 CH_2O 22.20

und aus dem Filtrat 6.9 g (71% d. Th.) *Schwefligsäure-di-n-butylester* (XXX), Sdp.₁₅ 110–111° n_D^{20} 1.4308.

Umsetzungen mit Sulfurylchlorid

1. Zu 18.2 g *Di-piperidino-methan* (III) in 150 ccm Benzol ließ man bei 0° unter Rühren 13.5 g *Sulfurylchlorid* in 75 ccm Benzol tropfen. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt, wobei Schwefeldioxyd entw. Nach 3stdg. Stehenlassen wurden die ausgeschiedenen gelblichen Kristalle abgesaugt, mit Benzol sowie Äther gewaschen und getrocknet, Ausb. 13.3 g (99% d. Th.). Die Analyse zeigte, daß das nach Schwefeldioxyd riechende *N-Chlormethyl-piperidin* (VIII) nicht rein war.

$C_6H_{12}ClN$ (133.6) Ber. Cl 26.54 CH_2O 22.47 Gef. Cl 24.20 CH_2O 18.35

Das benzol. Filtrat wurde eingeeengt und lieferte 5.1 g (27% d. Th.) *Piperidin-N-sulfonsäure-chlorid* (XXXV) als klare, farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ 120°.

$C_5H_{10}ClNO_2S$ (183.7) Ber. Cl 19.31 S 17.46 Gef. Cl 20.07 S 16.97

2.0 g XXXV wurden mit 20 ccm Wasser unter Rückfluß erhitzt, wobei die freie Säure XXXIV¹⁰⁾ als farblose Nadeln vom Schmp. 198° (aus Methanol) erhalten wurde.

$C_5H_{11}NO_3S$ (165.2) Ber. C 36.35 H 6.71 S 19.41 Gef. C 36.53 H 6.90 S 19.08

242.6 mg Subst.: gef. 14.60 ccm 0.1 *n* NaOH (Methylrot), ber. 14.68 ccm.

2. Aus 5.1 g *Bis-dimethylamino-methan* (I) und 7.2 g *Dimethyl-sulfamidsäure-chlorid* (XXXVI) in Äther hatten sich nach 15stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur 3.1 g (66% d. Th.) *Dimethyl-chlormethyl-amin* (VI) in langen Nadeln abgeschieden, die aus Acetonitril umkristallisiert wurden.

C_3H_8ClN (93.6) Ber. Cl 37.89 CH_2O 32.10 Gef. Cl 37.51 CH_2O 31.51

Das äther. Filtrat lieferte beim Einengen 3.8 g (50% d. Th.) *Tetramethyl-sulfamid* (XXXVII), farblose Kristalle, Schmp. 73° (aus Äthanol).

$C_4H_{12}N_2O_2S$ (152.2) Ber. N 18.41 S 21.06 Gef. N 18.31 S 20.95

¹⁵⁾ G. ZINNER, Chem. Ber. 91, 966 [1958].

3. 9.3 g *Di-morpholino-methan* (IV) in 50 ccm Toluol ließ man bei 0° unter Rühren zu 8.6 g *Schwefelsäure-n-butylester-chlorid* tropfen. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 10 Min. auf 50–60° erwärmt, wobei sich die gallertartig ausgefallene, gelbliche Substanz schmierig-kristallin an der Kolbenwand abschied. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde abgesaugt, mit Toluol sowie Äther gewaschen, i. Vak. getrocknet und anschließend aus Acetonitril umkristallisiert. *XLIV* bildete farblose, an der Luft unter Formaldehydabgabe zerfallende Kristalle, deren wäßrige Lösung neutral reagierte und mit Silbernitrat nur eine schwache Opaleszenz zeigte.

$C_9H_{18}N_2O_5S$ (266.3) Ber. CH_2O 11.28 S 12.04 Gef. CH_2O 11.10 S 11.62

Aus dem toluol. Filtrat wurden bei fraktionierter Destillation über eine Kolonne 1.5 g (32% d. Th.) *n-Butylchlorid*, Sdp. 78°, n_D^{20} 1.4022, erhalten.

4. Zu 5.1 g *Bis-dimethylamino-methan* (I) in 50 ccm Äther ließ man bei 0° unter Rühren 8.6 g *Schwefelsäure-n-butylester-chlorid* in 50 ccm Äther tropfen. Es schied sich ein farbloser Niederschlag aus, der allmählich schmierig wurde und sich beim anschließenden Erwärmen unter Rückfluß als gelbes, mit Äther nicht mischbares Öl abschied, das nach dem Abtrennen und Lösen in Acetonitril 1.6 g (34% d. Th.) farblose Kristalle von *Dimethyl-chlormethyl-amin* (VI) lieferte.

C_3H_8ClN (93.6) Ber. Cl 37.89 CH_2O 32.10 Gef. Cl 35.90 CH_2O 31.26

Die äther. Lösung wurde über eine Kolonne fraktioniert, wobei 1.2 g (26% d. Th.) *n-Butylchlorid*, Sdp. 78°, n_D^{20} 1.4009, erhalten wurden, der hinterbleibende Rückstand war im Wasserstrahlvakuum nicht unzersetzt destillierbar.

5. Wurden analog 5.1 g *Bis-dimethylamino-methan* (I) und 7.2 g *Schwefelsäure-äthylester-chlorid* in Äther umgesetzt, so ließen sich aus der äther. Lösung 1.5 g (19% d. Th.) *Dimethylsulfamidsäure-äthylester* (XLI) isolieren, Sdp.₁₆ 98–99°.

$C_4H_{11}NO_3S$ (153.2) Ber. C 31.36 H 7.24 N 9.14 S 20.93
Gef. C 31.29 H 7.27 N 8.96 S 21.06

Zum Nachweis, daß die ätherunlösliche Phase neben *Dimethyl-chlormethyl-amin* (VI) das *Betain XLIII* enthielt, wurde diese mehrmals mit trockenem Äther gewaschen und anschließend mit 4.0 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser versetzt. Die Lösung wurde durch Einengen i. Vak. von Dimethylamin befreit, mit Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde wiederholt mit siedendem Äthanol extrahiert, die vereinigten Auszüge heiß filtriert. Beim Einengen schieden sich 5.2 g (63% d. Th.) *Monohydrat des dimethyl-sulfamidsauren Natriums* ab, die wiederholt aus Äthanol umkristallisiert wurden. Farblose Blättchen, sehr leicht in Wasser löslich mit neutraler Reaktion.

$C_2H_8NNaO_4S$ (165.2) Ber. C 14.54 H 4.88 N 8.48 Gef. C 14.60 H 5.05 N 8.44

253.9 mg Subst. wurden in 20 ccm Wasser gelöst und über eine Säule von stark saurem Kationenaustauscher „Merck“ filtriert. Gef. 15.04 ccm 0.1n NaOH (Methylrot), ber. 15.37 ccm.