

Horst Böhme und Peter Wagner

Über α -halogenierte Amine, XXIII¹⁾

Zur Umsetzung α -chlorierter Amine mit Oxiranen, Oxetan und α,β -ungesättigten Äthern

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 19. Februar 1969)

Äthylenoxid, Epichlorhydrin, Styroloxid sowie Oxetan werden durch α -halogenierte Amine aminomethylierend gespalten; aus den entstehenden β - bzw. γ -Chlor-alkoxymethylaminen (**1**, **3**, **17**) bilden sich unter Ringschluß Oxazolidinium- bzw. Tetrahydro-oxazinium-Salze (**4**, **6**, **18**). — Dihydro-4*H*-pyran (**21**) und 2-Methyl-4,5-dihydro-furan (**23**) werden durch α -halogenierte Amine in 3-Stellung zu **25** und **27** aminomethyliert, Äthyl-vinyl-äther liefert analog 1-Äthoxy-3-dialkylamino-propen-(1) (**33b**). Ausgehend von Methyl-isobutenyl-äther war der α -chlorierte Äther **32c** zu isolieren, der durch Hydrolyse zu **37c** und Methanolyse zu **35c** charakterisiert wurde. Der Aminomethylierung waren auch Methyl-[α -chlor-isobutyl]-äther (**28c**) und Isobutyraldehyd-dimethylacetal (**34c**) zugänglich, es entstanden **29c** bzw. **35c**.

α -Halogenierte Amine **5** reagieren mit Aziridinen unter Ringöffnung und Bildung von aminomethylierten β -Halogen-aminen, die anschließend den Ring zu mono-quartären Imidazolidiniumsalzen schließen²⁾. Ähnlich verhalten sich Oxirane **2**. Aus in Methylchlorid suspendiertem *N*-Chlormethyl-morpholin (**5h**) und Äthylenoxid erhielten wir beispielsweise ein hygroskopisches Chlorid, das sich in wäßr. Lösung mit Natriumperchlorat in das luftbeständige Spiro-oxazolidinium-perchlorat **4h** überführen ließ. Salze dieses Typs sind bereits bekannt. *Ewins*³⁾ gewann aus Dimethylaminomethanol und Äthylenchlorhydrin das einfachste derartige Quartärsalz **4a**, *Cossar* und *Reynolds*⁴⁾ haben eine Reihe weiterer durch Umsetzung von α -Dialkylamino-methyläthern und β -Halogenalkoholen hergestellt⁵⁾. Intermediär dürften bei beiden Umsetzungen *N*-[β -Chlor-äthoxymethyl]-amine **1** entstehen; wir konnten das Hydrochlorid **7h** durch Umsetzung von α -halogeniertem Amin **5h** und Äthylenchlorhydrin (**8a**) darstellen, die daraus in Freiheit gesetzte Base **1h** schloß dann in geeigneten Lösungsmitteln den Ring zum Oxazolidiniumsalz **4h**, das sich schwerlöslich abschied.

1) XXII. Mittel.: *H. Böhme* und *M. Haake*, Chem. Ber. **100**, 3609 (1967).

2) *H. Böhme* und *H. Orth*, Chem. Ber. **99**, 2842 (1966).

3) *A. J. Ewins*, Biochem. J. **8**, 366 (1914).

4) *B. C. Cossar* und *D. D. Reynolds*, J. heterocycl. Chem. **2**, 430 (1965).

5) Andere Synthesewege vgl. *N. J. Leonard*, *E. F. Kiefer* und *L. E. Brady*, J. org. Chemistry **28**, 2850 (1963).

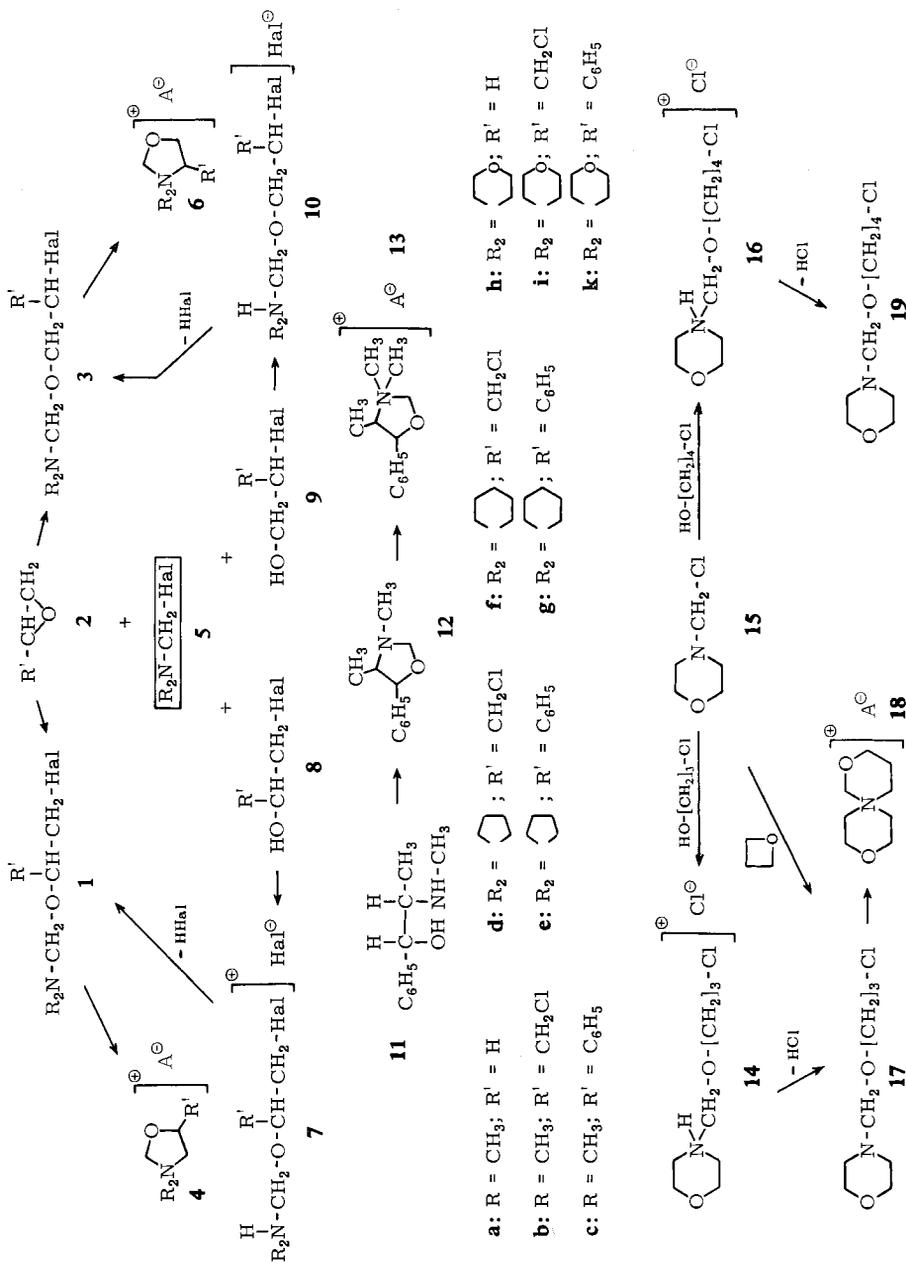
Epichlorhydrin (**2b**) und *N*-Chlormethyl-morpholin (**5h**) bildeten in Acetonitril-lösung ein nicht ganz so hygroskopisches Chlorid **4i**, von dem sich eine Elementaranalyse ausführen ließ; luftbeständig war wieder das Perchlorat **4i**. Die Konstitution des Salzes ergab sich aus der zweiten Bildungsweise, der Umsetzung von **5h** mit α -Dichlorhydrin (**8b**). Auch andere α -halogenierte Amine reagierten in gleicher Weise mit Epichlorhydrin; dargestellt wurden die Chloride und Perchlorate **4b**, **4d** und **4f**, die bis auf **4b** bereits *Cossar* und *Reynolds*⁴⁾ beschrieben haben. Die elektrophile Spaltung des Oxiranringes mit α -halogenierten Aminen erfolgt also einsinnig an der Bindung zum primären Kohlenstoffatom.

Anders liegen die Verhältnisse beim Styroloxid **2c**. Das mit Dimethyl-chlormethylamin (**5a**) erhaltene, sehr hygroskopische Chlorid **6c** wurde wieder in das Perchlorat übergeführt, das sich im Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt als identisch erwies mit dem durch Umsetzung von α -halogeniertem Amin **5a** und 2-Chlor-2-phenyl-äthanol-(1) (**9c**) erhaltenen Perchlorat. Identisch waren auch die NMR-Spektren der auf beiden Wegen gewonnenen Salze. Charakteristisch sind 2 Singulets bei τ 6.80 und 7.30 für die N-ständigen Methylgruppen; zur Erklärung ist die verschiedene Abschirmung durch den Phenylring heranzuziehen⁶⁾. Die Aromatenprotonen finden sich als Singulett bei τ 2.40, die Protonen des Oxazolidinringes als zwei Multipletts um 5.1 und 4.6. Durch Umsetzung von 2-Brom-1-phenyl-äthanol-(1) (**8c**) und Dimethyl-chlormethylamin (**5a**) haben wir auch das isomere Oxazolidiniumsalz **4c** hergestellt; es zeigte einen anderen Schmelzpunkt als **6c** und gab im Gemisch mit diesem eine Depression. Sehr verschieden ist auch das NMR-Spektrum. Die Protonen der Methylgruppen am quartären Stickstoff geben zwei eng beieinander liegende Singulets bei τ 6.68 und 6.72, die Phenylprotonen ein Singulett bei τ 2.57, die Methylenprotonen in Nachbarstellung zum Phenylkern bilden mit dem Methinproton ein ABX-System. Eine weitergehende Deutung des Spektrums ist durch die Vergleichssubstanz **13** möglich, die wir aus *L*-Ephedrin (**11**) mit Paraformaldehyd⁷⁾ und anschließende Überführung des gebildeten Oxazolidins **12** in das Quartärsalz gewannen; ihr NMR-Spektrum wies für die beiden N-ständigen Methylgruppen Singulets bei τ 6.70 und 6.92 auf und für die aromatischen Protonen ein Singulett bei 2.45. Die Methylenprotonen gaben ein AB-Quartett um τ 4.84, die Methylgruppe an C-4 ein Dublett bei 9.06, das Proton an C-5 ein Dublett bei 4.20 und das Proton am C-4 ein Multiplett um 5.7. Die Flächenverhältnisse aller Signale stimmten mit den berechneten überein.

Wir haben auch einige andere α -halogenierte Amine mit Styroloxid umgesetzt und dabei die Oxazolidiniumsalze **6e**, **6g** und **6k** erhalten. Untersucht wurde ferner die Umsetzung zwischen Oxetan und *N*-Chlormethyl-morpholin (**15**), die erwartungsgemäß zu dem in der Zwischenzeit beschriebenen Tetrahydro-oxaziniumsalz **18** führte⁴⁾, das als hygroskopisches Chlorid und Perchlorat isoliert wurde. Das Zwischenprodukt **17** war wieder als Hydrochlorid **14** durch Umsetzung von α -halogeniertem Amin **15** und 3-Chlor-propanol-(1) zu gewinnen; die daraus hergestellte freie Base **17** ging im Verlauf von zwei Wochen in das Chlorid **18** über. Mit Tetrahydrofuran reagierte

⁶⁾ Vgl. *N. J. Leonard, J. V. Paukstelis und L. E. Brady, J. org. Chemistry* **29**, 3383 (1964).

⁷⁾ *H. Pflanz und G. Kirchner, Liebigs Ann. Chem.* **614**, 149 (1958).

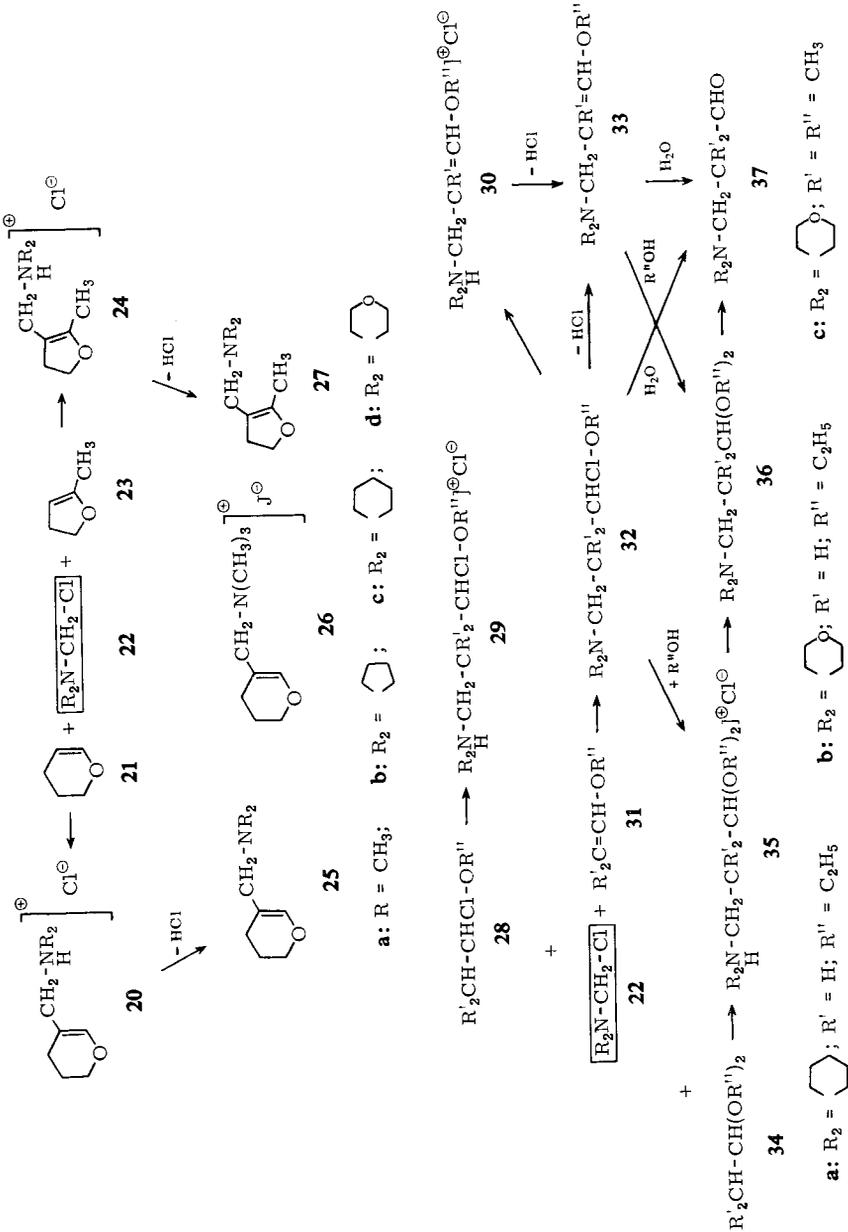


N-Chlormethyl-morpholin (**15**) hingegen selbst bei mehrstündigem Erhitzen unter Rückfluß nicht. 4-Chlor-butanol-(1) und **15** lieferten das Hydrochlorid **16**, die daraus freigesetzte Base **19** bildete auch nach wochenlangem Stehenlassen bei Raumtemperatur kein cyclisches Quartärsalz, ein nach den Angaben von *Cossar* und *Reynolds*⁴⁾ zu erwartender Befund.

Anschließend wurde die Einwirkung α -halogenerter Amine auf α,β -ungesättigte cyclische Äther untersucht. Tropften wir zu einer Suspension von Dimethyl-chlormethyl-amin (**22a**) in Methylenchlorid Dihydro-4*H*-pyran (**21**), so entstand eine klare, farblose Lösung; beim Abkühlen kristallisierte das luftbeständige Hydrochlorid **20a** aus, dessen wäßrige Lösung auf Alkalizusatz die freie Base **25a** lieferte, die im Wasserstrahlvakuum zu destillieren war und sich mit Methyljodid zu **26** umsetzen ließ. Für die Struktur **25a** spricht das IR-Spektrum mit der für Vinyläther charakteristischen Doppelbindungsbande bei 1672 und Enolätherbande bei 1239/cm. Das NMR-Spektrum in Deuteriochloroform weist bei τ 3.55 ein Singulett für das Vinylproton auf. Die Protonen der dem Sauerstoff benachbarten Methylengruppe erscheinen als Triplett bei τ 6.03, die der dem Stickstoff benachbarten Methylengruppe als Singulett bei 7.28; den sechs Methylprotonen kommt ein Singulett bei 7.82 zu und den restlichen Protonen des Sechsrings ein Multiplett zwischen 7.9 und 8.3. Das NMR-Spektrum des Hydrochlorids **20a** weist durch die Protonierung am Stickstoff eine Verschiebung der Signale zu tieferem Feld auf, die mit zunehmender Entfernung vom Ladungsort abnimmt. Am stärksten sind diesem Effekt die Protonen der dem Stickstoff benachbarten Methylene- und Methylgruppen unterworfen, deren Signale zu Dubletts bei τ 6.38 und 7.22 aufgespalten sind. Außer Dimethyl-chlormethyl-amin wurden auch andere α -halogenierte Amine mit Dihydro-4*H*-pyran umgesetzt und die Aminomethylierungsprodukte **25b**, **25c** und **25d** isoliert.

Als weniger beständig erwiesen sich die analog dargestellten Aminomethylierungsprodukte **24a**, **24c** und **24d** des 2-Methyl-4.5-dihydro-furans (**23**). Die Hydrochloride **24** waren teilweise hygroscopisch und ließen sich nur bei mäßig erhöhter Temperatur unzersetzt umkristallisieren, die Basen **27** konnten selbst im Feinvakuum nur unter Verlust destilliert werden und färbten sich beim Stehenlassen auch unter Luftausschluß nach einiger Zeit braun. Die IR-Spektren sind wieder durch die intensive Doppelbindungsbande bei 1704 und Enolätherbande bei 1209/cm charakterisiert. Im NMR-Spektrum von **27a** entsprechen den beiden Methylengruppen des Dihydrofuranringes Triplets bei τ 5.83 und 7.47, den Protonen der N-ständigen Methylene- und Methylgruppen Singulets bei τ 7.22 und 7.90; die Protonen der Methylgruppe an der Doppelbindung gaben schließlich ein aufgespaltenes Signal um 8.30.

Auch Äthyl-vinyl-äther (**31a**) setzte sich mit *N*-Chlormethyl-morpholin oder *N*-Chlormethyl-piperidin entsprechend um. Da die Isolierung der Hydrochloride **30a** und **30b** auf Schwierigkeiten stieß, wurden durch Zugabe von Triäthylamin oder mittels Natronlauge die Basen **33a** bzw. **33b** in Freiheit gesetzt, die selbst durch schnelle Destillation nur unter Verlusten zu reinigen waren. Im IR-Spektrum wiesen beide Verbindungen neben einer scharfen =CH-Valenzschwingung bei 3058 eine intensive Doppelbindungsbande bei 1658/cm auf, die von einer Schulter bei 1678 und einer schwachen Bande bei 1667/cm begleitet wird. Durch Addition von Äthanol



entstand aus **33b** das Diäthylacetal **36b** des β -Morpholino-propionaldehyds **37b**, der selbst als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon bzw. dessen Phosphat charakterisiert wurde.

Bei der Umsetzung von Chlormethylaminen mit α,β -ungesättigten Äthern ist die intermediäre Bildung von α -halogenierten Äthern **32** anzunehmen, die sich unter der

Einwirkung der tertiären Aminogruppe in die Hydrochloride **30** der aminomethylierten Vinyläther umlagern. Bei Methyl-isobutenyl-äther (**31c**) war diese Sekundärreaktion unmöglich, hier sollte infolgedessen der zunächst gebildete α -halogenierte Äther **32c** zu isolieren sein. Dies ist in der Tat der Fall. Man erhält mit *N*-Chlormethyl-morpholin (**22d**) in Methylenchlorid eine wenig beständige Flüssigkeit, die beim Stehenlassen unter Braunfärbung viskoser wird. Daß **32c** vorliegt, lehrt die Hydrolyse, die zu dem durch Mannich-Kondensation bereits dargestellten⁸⁾ β -Morpholino-pivalinaldehyd (**37c**) führt, sowie die Methanolyse, die das zugehörige Acetal **35c** liefert. Das Hydrochlorid **29** des α -chlorierten Äthers **32** entstand auch durch Umsetzung von *N*-Chlormethyl-morpholin (**22d**) und Methyl- $[\alpha$ -chlor-isobutyl]-äther (**28c**), das Hydrochlorid **35c** des Acetals **36c** aus **22d** und Isobutyraldehyd-dimethylacetal (**34c**).

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, den *Chemischen Werken Hüls AG* für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Für die Umsetzungen wurde eine Schliffapparatur verwendet, die das Absaugen, Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter trockenem Stickstoff ermöglichte und Filtrate sowie Niederschläge ohne Zutritt der Außenluft in andere Gefäße überzuführen gestattete. Vor Inbetriebnahme wurden alle Teile der Apparatur soweit als möglich von anhaftender Feuchtigkeit befreit. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden stets sorgfältig gereinigt und, wenn zugänglich, direkt in das Reaktionsgefäß hineindestilliert.

Die meist sehr hygroskopischen Chloride wurden zur Analyse in Wasser eingewogen und Chlorid-Ionen argentometrisch titriert; zur Bestimmung des Gesamtchlors wurde gegebenenfalls zuvor mit 15proz. Natronlauge 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt.

Die Überführung der hygroskopischen Chloride in die luftbeständigen Perchlorate erfolgte durch doppelte Umsetzung mit Natriumperchlorat in wäbr. Lösung. Perchlorat-Ionen wurden gravimetrisch mit Nitron bestimmt.

2,8-Dioxa-5-azonia-spiro[4.5]decan-perchlorat (**4h**)

1. In die mit Eis/Kochsalz gekühlte Suspension von 5.4 g *N*-Chlormethyl-morpholin (**5h**) in 200 ccm Methylenchlorid leitete man 2.5 g Äthylenoxid. Anschließend wurde noch 24 Stdn. bei 0–5° weitergerührt, sodann die ausgeschiedenen Kristalle und der beim Einengen der Lösung hinterbleibende Rückstand in das Perchlorat übergeführt. Farblose Kristalle, Schmp. 106–107° (aus Wasser), Ausb. 3.2 g (33%).

$C_7H_{14}NO_2]ClO_4$ (243.7) Ber. N 5.75 ClO_4 40.81 Gef. N 5.81 ClO_4 40.92

2. Zur Suspension von 6.3 g **5h** in 40 ccm Acetonitril tropfte man unter Rühren 4.1 g Äthylenchlorhydrin (**8a**) in 20 ccm Acetonitril. Es entstand eine homogene Lösung, die nach einigen Stdn. i. Vak. eingengt wurde. Das hinterbleibende, farblose, sehr hygroskopische Hydrochlorid des *N*-[2-Chlor-äthoxymethyl]-morpholins (**7h**) wurde aus Acetonitril umkristallisiert, Ausb. 8.5 g (85%).

$C_7H_{15}ClNO_2]Cl$ (216.1) Ber. Cl (gesamt) 32.81 Cl (Ion) 16.41
Gef. Cl (gesamt) 32.60 Cl (Ion) 16.43

⁸⁾ *W. Wenner*, J. org. Chemistry **15**, 301 (1950); *L. C. Cheney*, J. Amer. chem. Soc. **73** 685, (1951).

2.7 g **7h** wurden mit gesätt. Na_2CO_3 -Lösung versetzt, die ausgeschiedene Base **1h** in Methylenchlorid aufgenommen, kurz über P_2O_5 getrocknet und filtriert. Die klare Lösung begann sich nach wenigen Min. zu trüben, und es schied sich ein farbloses Öl ab. Der beim Einengen i. Vak. hinterbleibende Rückstand kristallisierte bei Zugabe von Acetonitril. Man wusch mit absol. Äther und trocknete bei $70-80^\circ/11$ Torr. Das Chlorid **4h** bildete farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. $153-154^\circ$. Ausb. 0.4 g (18%).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{]Cl}$ (179.7) Ber. Cl 19.73 N 7.79 Gef. Cl 19.55 N 7.65

Anschließend wurde das Chlorid in das Perchlorat **4h** übergeführt, Schmp. $106-107^\circ$ (aus Wasser), im Misch-Schmp. mit nach 1. gewonnenem Salz keine Depression.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{]ClO}_4$ (243.7) Ber. N 5.75 ClO_4 40.81 Gef. N 5.72 ClO_4 40.96

3-Chlormethyl-2.8-dioxa-5-azonia-spiro[4.5]decan-chlorid (**4i**)

1. Aus **5h** und Epichlorhydrin (**2b**) in Acetonitril wurden bei Raumtemp. 71% Chlorid **4i** gewonnen. Farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. $170-172^\circ$.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{]Cl}$ (228.1) Ber. C 42.12 H 6.63 Cl (gesamt) 31.08 Cl (Ion) 15.54 N 6.14
Gef. C 42.15 H 6.63 Cl (gesamt) 30.99 Cl (Ion) 15.52 N 5.96

Aus dem Chlorid hergestelltes Perchlorat, farblose Kristalle, Schmp. $123-124^\circ$ (aus Methanol/Wasser).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{]ClO}_4$ (292.1) Ber. ClO_4 34.05 Gef. ClO_4 34.00

2. Aus **5h** und α -Dichlorhydrin (**8b**) in Acetonitril wurden 73% des farblosen, sehr hygroskopischen Hydrochlorids **7i** erhalten.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{]Cl}$ (264.6) Ber. Cl (gesamt) 40.20 Cl (Ion) 13.40
Gef. Cl (gesamt) 39.71 Cl (Ion) 13.71

Die mit Natriumcarbonat-Lösung freigesetzte Base **1i** lieferte nach 1 täg. Stehenlassen in Acetonitrillösung 35% Chlorid **4i**. Farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. $170-172^\circ$.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{]Cl}$ (228.1) Ber. C 42.12 H 6.63 Cl (gesamt) 31.08 Cl (Ion) 15.54 N 6.14
Gef. C 41.81 H 6.63 Cl (gesamt) 31.06 Cl (Ion) 15.59 N 6.08

Aus dem Chlorid gewonnenes Perchlorat **4i**, Schmp. $123-124^\circ$ (aus Methanol/Wasser), im Misch-Schmp. mit dem nach 1. gewonnenen Salz keine Depression.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{]ClO}_4$ (292.1) Ber. ClO_4 34.05 Gef. ClO_4 33.96

3.3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (**6c**)

1. Aus Dimethyl-chlormethyl-amin (**5a**) und Styroloxid (**2c**) in Acetonitril durch 24stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde das sehr hygroskopische, farblose Chlorid erhalten und in das Perchlorat übergeführt. Schmp. $109-110^\circ$ (aus Äthanol sowie Wasser), Ausb. 73%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO]ClO}_4$ (277.7) Ber. N 5.05 ClO_4 35.81 Gef. N 5.05 ClO_4 35.89

2. Zur Suspension von **5a** in Äther wurde bei Raumtemp. unter Rühren zunächst Tri-äthylamin und anschließend 2-Chlor-2-phenyl-äthanol-(1) (**9c**) in molar. Mengen zuge-
tropft. Man rührte noch 4 Std., saugte das ausgeschiedene Chlorid ab und überführte es in das Perchlorat **6c**. Schmp. $109-110^\circ$ (aus Äthanol sowie Wasser), im Misch-Schmp. mit dem nach 1. gewonnenen Salz keine Depression, Ausb. 92%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO]ClO}_4$ (277.7) Ber. C 47.57 H 5.81 N 5.05 ClO_4 35.81
Gef. C 47.70 H 5.93 N 5.34 ClO_4 35.93

3.3-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (**4c**): Aus **5a**, molar. Mengen Triäthylamin und 2-Brom-1-phenyl-äthanol-(1) (**8c**)⁹⁾, wie vorstehend beschrieben. Schmp. 104—105° (aus Methanol/Wasser), im Misch-Schmp. mit **6c** deutliche Depression. Ausb. 87%.

$C_{11}H_{16}NO]ClO_4$ (277.7) Ber. C 47.57 H 5.81 N 5.05 ClO_4 35.81
Gef. C 47.52 H 5.87 N 5.31 ClO_4 35.72

3.3.4-Trimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-jodid (**13**): Aus 3.4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidin (**12**)⁷⁾ und Methyljodid in Aceton. Farblose, sich bald gelb färbende Kristalle, Schmp. 172° (aus Isopropylalkohol), Ausb. quantitativ.

$C_{12}H_{18}NO]J$ (319.2) Ber. C 45.15 H 5.69 N 4.39 Gef. C 44.96 H 5.62 N 4.18

Perchlorat: Schmp. 159—160° (aus Wasser sowie Äthanol).

Ausgehend von Epichlorhydrin bzw. Styroloxid wurden analog die in Tab. 1 aufgeführten Oxazolidiniumsalze gewonnen.

2.9-Dioxa-6-azonia-spiro[5.5]undecan-chlorid (**18**)

1. Unter Rühren tropfte man zur Suspension von 6.1 g *N*-Chlormethyl-morpholin (**15**) in 60 ccm Acetonitril 3.8 g *Oxetan* in 20 ccm Acetonitril und rührte anschließend noch 3 Stdn. bei 50°. Nach dem Abkühlen wurde von nicht gelöstem **15** abfiltriert und i. Vak. eingeeengt. Es hinterblieb ein Gemisch von zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten. Die eine löste sich in Äther, die andere erstarrte bald zu hygroskopischen Kristallen, die in das Perchlorat **18** übergeführt wurden. Farblose Nadeln, Schmp. 156—157° (aus Wasser sowie Methanol), Ausb. 2.0 g (17%).

$C_8H_{16}NO_2]ClO_4$ (257.7) Ber. ClO_4 38.60 Gef. ClO_4 38.53

Die abgetrennte äther. Lösung wurde eingeeengt. Das hinterbleibende farblose Öl begann nach 2 Tagen Kristalle abzuscheiden. Nach 14 Tagen wurde abgetrennt und 0.4 g (4%) des Chlorids **18** als farblose, hygroskopische Kristalle isoliert.

$C_8H_{16}NO_2]Cl$ (193.7) Ber. C 49.61 H 8.33 Cl 18.31 N 7.23
Gef. C 49.51 H 8.36 Cl 18.22 N 7.20

2. Aus 4.8 g **15** und 3.7 g 3-Chlor-propanol-(1) in Acetonitril wurden durch Rühren bei Raumtemp. 6.5 g (80%) *N*-[3-Chlor-propyloxymethyl]-morpholin-hydrochlorid (**14**) als farblose, sehr hygroskopische Kristalle gewonnen und aus Aceton umkristallisiert.

$C_8H_{17}ClNO_2]Cl$ (230.2) Ber. Cl (gesamt) 30.82 Cl (Ion) 15.41
Gef. Cl (gesamt) 30.54 Cl (Ion) 15.65

3.6 g **14** wurden mit gesätt. Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt, die abgeschiedene Base **17** in Methylenechlorid aufgenommen und kurz über P_2O_5 getrocknet. Das nach dem Einengen hinterbleibende Öl kristallisierte im Verlauf von 14 Tagen und lieferte 0.6 g (20%) farbloser, hygroskopischer Kristalle des Chlorids **18**.

$C_8H_{16}NO_2]Cl$ (193.7) Ber. C 49.61 H 8.33 Cl 18.31 N 7.23
Gef. C 49.55 H 8.48 Cl 18.10 N 7.13

Aus dem Chlorid wurde das Perchlorat **18** hergestellt, Schmp. 157° (aus Wasser), im Gemisch mit nach 1. hergestelltem Salz keine Depression.

$C_8H_{16}NO_2]ClO_4$ (257.7) Ber. ClO_4 38.60 Gef. ClO_4 38.52

⁹⁾ T. Bergkvist, Svensk kem. Tidskr. **59**, 24 (1947), C. A. **41**, 5119 (1947).

Tab. I. Oxazolidiniumsalze

	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. (aus)	% Ausb.	C	H	Analyse Cl ge- samt	N Cl [⊖] bzw. ClO ₄ [⊖]
4b	3,3-Dimethyl-5-chlormethyl-oxazolidinium-chlorid C ₆ H ₁₃ ClNO]Cl (186.1)	206—208°	71	Ber. 38.73 Gef. 38.48	7.04 6.99	38.10 37.65	19.05 18.92
4b	3,3-Dimethyl-5-chlormethyl-oxazolidinium-perchlorat C ₆ H ₁₃ ClNO]ClO ₄ (250.1)	97—98° (Methanol)		Ber. Gef.			39.77 39.66
4d	3-Chlormethyl-2-oxa-5-azoniaspiro[4.4]nonan-chlorid C ₈ H ₁₅ ClNO]Cl (212.1)	160—161°	78	Ber. 45.30 Gef. 45.21	7.13 7.09	33.43 33.22	16.72 16.60
4f	3-Chlormethyl-2-oxa-5-azoniaspiro[4.5]decan-chlorid C ₉ H ₁₇ ClNO]Cl (226.2)	193—194°	70	Ber. 47.80 Gef. 47.82	7.58 7.50	31.36 31.02	15.68 15.78
6e	4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro[4.4]nonan-chlorid C ₁₃ H ₁₈ NO]Cl (239.8)	(zu hygroskopisch)	83	Ber. Gef.			14.79 14.81
6e	4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro[4.4]nonan-perchlorat C ₁₃ H ₁₈ NO]ClO ₄ (303.8)	109—110° (Äthanol/ Wasser)		Ber. Gef.			32.74 32.63
6g	4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro[4.5]decan-perchlorat C ₁₄ H ₂₀ NO]ClO ₄ (317.8)	102—103° (Äthanol/ Wasser)	49	Ber. 52.91 Gef. 53.26	6.35 6.57		31.30 31.26
6k	4-Phenyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro[4.5]decan-chlorid C ₁₃ H ₁₈ NO ₂]Cl (255.8)	(zu hygroskopisch)	81	Ber. Gef.			13.86 13.80
6k	4-Phenyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro[4.5]decan-perchlorat C ₁₃ H ₁₈ NO ₂]ClO ₄ (319.8)	204—205° (Wasser)		Ber. Gef.			31.11 31.04

Tab. 2. Aminomethylierte Dihydropyran- und Dihydrofuran-Derivate

		Summenformel (Mol.-Gew.)	Zers.-P. (aus) Sdp. n_D	% Ausb.	C	H	N	Cl
25b	3-Pyrrolidinomethyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran	C ₁₀ H ₁₇ NO (167.3)	101—103°/11 Torr 1.4888/21°	49	Ber. 71.81 Gef. 71.59	10.25 10.33	8.38 8.41	
20b	Hydrochlorid	C ₁₀ H ₁₆ NO]Cl (203.7)	201—203° (Isopropylalkohol)	98	Ber. 58.96 Gef. 59.00	8.91 8.73	6.88 6.64	17.40 17.76
25c	3-Piperidinomethyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran	C ₁₁ H ₁₉ NO (181.3)	108—109°/9 Torr 1.4921/20°	75	Ber. 72.87 Gef. 72.64	10.56 10.64	7.73 7.82	
20c	Hydrochlorid	C ₁₁ H ₂₀ NO]Cl (217.7)	205—207° (Aceton)	97	Ber. 60.66 Gef. 60.36	9.26 9.36	6.44 6.26	16.28 16.11
25d	3-Morpholinomethyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -pyran	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ (183.3)	118—119°/10 Torr 1.4940/20°	86	Ber. 65.56 Gef. 64.40	9.35 9.27	7.64 7.58	
20d	Hydrochlorid	C ₁₀ H ₁₈ NO ₂]Cl (219.7)	199—201° (Aceton)	91	Ber. 54.65 Gef. 54.50	8.26 8.19	6.38 6.35	16.14 16.15
27a	2-Methyl-3-dimethylamino-methyl-4,5-dihydro-furan	C ₈ H ₁₅ NO (141.2)	40—42°/5 Torr 1.4595/22°	39	Ber. 68.04 Gef. 67.98	10.71 10.77	9.92 10.15	
24a	Hydrochlorid	C ₈ H ₁₆ NO]Cl (177.7)	(Acetonitril/Äther) stark hygroskop.	81	Ber. Gef.		7.88 8.13	19.96 20.31
27c	2-Methyl-3-piperidinomethyl-4,5-dihydro-furan	C ₁₁ H ₁₉ NO (181.3)	42—43°/0.01 Torr 1.4905/22°	77	Ber. 72.87 Gef. 72.44	10.56 10.35	7.73 7.83	
24c	Hydrochlorid	C ₁₁ H ₂₀ NO]Cl (217.7)	171—172° (Acetonitril)	90	Ber. 60.66 Gef. 60.32	9.26 9.13	6.44 6.27	16.28 16.50
27d	2-Methyl-3-morpholino-methyl-4,5-dihydro-furan	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ (183.3)	60—61°/0.3 Torr 1.4895/22°	32	Ber. 65.56 Gef. 65.26	9.35 9.35	7.64 7.67	
24d	Hydrochlorid	C ₁₀ H ₁₈ NO ₂]Cl (219.7)	161—162° (Isopropylalkohol)	94	Ber. 54.65 Gef. 54.30	8.26 8.24	6.38 6.03	16.14 15.92

N-[4-Chlor-butylloxymethyl]-morpholin-hydrochlorid (**16**): Aus 9.2 g **15** und 8.1 g 4-Chlorbutanol-(1) in Acetonitril wurden durch Rühren bei Raumtemp. 13.5 g (82%) **16** als farblose, sehr hygroskopische Kristalle erhalten und aus absol. Aceton umkristallisiert.

$C_9H_{19}ClNO_2$ (244.2) Ber. Cl (gesamt) 29.04 Cl (Ion) 14.52
Gef. Cl (gesamt) 29.09 Cl (Ion) 14.50

3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (**25a**): Zur Suspension von Dimethylchlormethylamin (**22a**) in Methylenchlorid wurde unter Rühren die äquiv. Menge Dihydro-4H-pyran (**21**) getropft. Nach kurzer Zeit setzte die exotherme Reaktion ein, gegen Ende der Zugabe wurde das Gemisch kurze Zeit homogen, anschließend fielen farblose Kristalle des Hydrochlorids **20a** aus. Zers.-P. 192–194° (aus Isopropylalkohol), Ausb. 96% (Hauptmenge durch Einengen der Lösung i. Vak. erhalten).

$C_8H_{16}NO$ (177.7) Ber. C 54.08 H 9.08 Cl 19.96 N 7.88
Gef. C 53.77 H 9.02 Cl 20.20 N 7.82

Die wäßr. Lösung von **20a** wurde mit 30proz. Natronlauge versetzt, die Base **25a** in Äther aufgenommen, über K_2CO_3 getrocknet und i. Vak. eingengt. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ 56–57°, n_D^{20} 1.4617, Ausb. 67%.

$C_8H_{15}NO$ (141.2) Ber. C 68.04 H 10.71 N 9.92 Gef. C 67.90 H 10.65 N 9.81

Methojodid **26**: Aus **25a** mit Methyljodid in Äthanol, Zers.-P. 170–172° (aus Äthanol), Ausb. 82%.

$C_9H_{18}NOJ$ (283.2) Ber. C 38.17 H 6.41 J 44.82 N 4.95
Gef. C 38.10 H 6.41 J 45.10 N 4.70

Analog wurden die in Tab. 2 aufgeführten aminomethylierten Dihydropyran- und Dihydrofuran-Derivate gewonnen.

1-Äthoxy-3-morpholino-propen-(1) (**33b**): Zur Suspension von 15.6 g *N*-Chlormethylmorpholin (**22d**) in 50 ccm Methylenchlorid tropfte man unter Rühren und Eiskühlung 8.3 g Äthylvinyl-äther (**31a**) in 25 ccm Methylenchlorid. Dabei entstand eine klare, gelbliche Lösung, die noch 2 Stdn. bei Raumtemp. stehenblieb. Sodann wurden 12.9 g Triäthylamin zugetropft und einige Stdn. gerührt. Ausgeschiedenes Triäthylammoniumchlorid wurde über eine Fritte abgetrennt und mit Äther gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand nach Einbringen in ein vorgeheiztes Ölbad schnell destilliert. Bei 37–39°/10⁻² Torr gingen 9.6 g (49%) einer farblosen Flüssigkeit von n_D^{22} 1.4699 über, die sich beim Stehenlassen auch unter Lichtausschluß innerhalb weniger Tage braun färbt.

$C_9H_{17}NO_2$ (171.2) Ber. C 63.13 H 10.01 N 8.18 Gef. C 62.78 H 10.02 N 8.09

7.4 g **33b** wurden mit 8.0 g Äthanol und 15.4 g Bortrifluorid-ätherat (etwa 48proz.) 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt¹⁰⁾. Anschließend wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand mit 10proz. Natronlauge versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 wurde wieder eingengt und 3-Morpholino-propionaldehyd-diäthylacetal (**36b**) als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} 50–52°, n_D^{22} 1.4475, isoliert.

$C_{11}H_{23}NO_3$ (217.3) Ber. C 60.80 H 10.67 N 6.45 Gef. C 60.77 H 10.85 N 6.60

1 g **36b** wurde mit der Lösung von 1 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 12 ccm 80proz. Phosphorsäure 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt¹¹⁾. Man beließ noch 2 Tage bei Raum-

¹⁰⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VI/3, S. 229, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

¹¹⁾ Vgl. R. Oda, K. Teramura, Sh. Tanimoto und K. Matsuda, Bull. Inst. chem. Res., Kyoto Univ. [Kagaku Kenkyusho Hokoku] **33**, 117 (1955), C. A. **51**, 11355 (1957).

temp., neutralisierte mit Na_2CO_3 , löste das ausfallende *Dinitrophenylhydrazon* von **37b** in Äthanol und fällte erneut durch Zugabe von *Phosphorsäure*. Das *Phosphat* ist ein ockerfarbenes, feinkristallines Pulver, Zers.-P. 186° (aus Wasser).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{H}_2\text{PO}_4$ (421.3) Ber. C 37.06 H 4.79 N 16.63 Gef. C 37.38 H 4.50 N 16.50

Analog **33b** wurde *1-Äthoxy-3-piperidino-propen-(1)* (**33a**) gewonnen, das gleichfalls wenig beständig war. Sdp._{0.01} $35-37^\circ$, n_D^{25} 1.4685, Ausb. 55%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ (169.3) Ber. C 70.96 H 11.31 N 8.28 Gef. C 70.58 H 11.28 N 8.06

β -Morpholino-pivalinaldehyd (37c)

1. Aus **22d** und *Methyl-isobutenyl-äther (31c)* in Methylenchlorid wurde bei Raumtemp. in praktisch quantitat. Ausb. *Methyl-[α -chlor- γ -morpholino-neopentyl]-äther (32c)* erhalten als gelbliches Öl, dessen Viskosität beim Stehenlassen unter Braunfärbung zunahm. Ließ man **32c** in wenig Methylenchlorid gelöst an der Luft stehen, so schieden sich farblose Nadeln des *Hydrochlorids* von **37c** ab, Zers.-P. 180° (aus Acetonitril/Äther)⁸).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}$ (207.7) Ber. C 52.05 H 8.74 Cl 17.08 N 6.74
Gef. C 51.82 H 8.77 Cl 16.97 N 6.84

Löste man 8.9 g Rohprodukt **32c** in 126 g absol. *Methanol*¹⁰, so setzte unter starker Erwärmung Reaktion ein, und das Gemisch färbte sich rotbraun. Man engte i. Vak. ein und erhielt nach Zugabe von Äther 8.5 g (84%) *β -Morpholino-pivalinaldehyd-dimethylacetalhydrochlorid (35c)* als farblose, hygroskopische Nadeln, Zers.-P. 148° (aus Acetonitril/Äther).

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Cl}$ (253.8) Ber. C 52.06 H 9.53 Cl 13.97 N 5.52
Gef. C 51.62 H 9.53 Cl 13.88 N 5.57

7.6 g **35c** lieferten in wäbr. Lösung auf Zugabe von *NaOH* 5.9 g (91%) *β -Morpholino-pivalinaldehyd-dimethylacetal (36c)*, farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ $113-114^\circ$, n_D^{21} 1.4515.

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (217.3) Ber. C 60.80 H 10.67 N 6.45 Gef. C 60.96 H 10.41 N 6.75

Durch Eintropfen von **36c** in rauchende *Salzsäure* unter Eis/Kochsalz-Kühlung erhielt man das *Hydrochlorid* von **37c**, Zers.-P. 180° (aus Acetonitril/Äther), im Gemisch mit Vergleichssubst. keine Depression. Identität auch durch IR-Spektrum erwiesen.

2. Aus **22d** und *Methyl-[α -chlor-isobutyl]-äther (28c)* in Methylenchlorid bei Raumtemp. wurden in nahezu quantitat. Ausb. farblose Kristalle von *Methyl-[α -chlor- γ -morpholino-neopentyl]-ätherhydrochlorid (29c)* erhalten, die mit absol. Äther gewaschen und bei 10^{-2} Torr getrocknet wurden.

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2\text{Cl}$ (258.2) Ber. Cl 27.47 N 5.43 Gef. Cl 26.91 N 5.18

Bei der Hydrolyse mit *NaOH* lieferte **29c** 81% *β -Morpholino-pivalinaldehyd (37c)*, farblose Flüssigkeit von fruchtigem Geruch, Sdp.₁₀ $100-102^\circ$, n_D^{20} 1.4591⁸).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (171.2) Ber. C 63.13 H 10.01 N 8.18 Gef. C 63.15 H 10.09 N 8.29

3. 5.4 g **22d** und 9.4 g *Isobutyraldehyd-dimethylacetal (34c)* wurden in 40 ccm Methylenchlorid 8 Stdn. bei 40° gerührt. Beim Abkühlen sich abscheidendes, nicht umgesetztes **22d** wurde abgetrennt, das rotbraune Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand in warmem Acetonitril aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich 2.0 g (20%) *β -Morpholino-pivalinaldehyd-dimethylacetalhydrochlorid (35c)* ab, farblose, hygroskopische Nadeln, Zers.-P. 148° (aus Acetonitril/Äther). Identität mit Vergleichssubst. durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum erwiesen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Cl}$ (253.8) Ber. C 52.06 H 9.53 Cl 13.97 N 5.52
Gef. C 51.64 H 9.35 Cl 14.19 N 5.57