

## SUMMARY.

The reactivity of esters of thiocarboxylic acids with amino compounds is strongly and specifically enhanced by metal ions possessing affinity for the sulfur atom. Model reactions of the enzymatic acylation of aromatic amines and of the biological synthesis of hippuric acid are described, using benzoyl pantetheine as a model compound for acyl derivatives of coenzyme A, and metal ions as models for the corresponding acetylases.

The synthesis of a dipeptide (hippuryl glycine) in dilute aqueous solution is described, using this technique of activation.

Chemisches Institut der Universität Zürich.

---

## 19. Über Aminoacetonitrile.

Dissoziationsregeln, 2. Mitteilung<sup>1)</sup>

von A. Marxer.

(12. XII. 53.)

Bei unseren Versuchen zur Auffindung neuer Arzneimittel beschäftigten wir uns mit den vielseitig verwendbaren Aminoacetonitrilen. Im folgenden berichten wir über eine einfache Synthese und deren Verlauf (Teil A), sowie über Hydrierung und Dissoziationsregeln einiger Vertreter dieser Gruppe (Teil B).

A. Aromatische Aminoacetonitrile ( $\text{Ar}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CN}$ ;  
 $(\text{Ar})_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CN}$ ).

Anilinoacetonitrile lassen sich z. B. aus Anilin, Formaldehydbisulfid und Kaliumcyanid nach *Knoevenagel*<sup>2)</sup> herstellen. In der Diphenylaminreihe verläuft diese Methode unbefriedigend, lässt sich aber hier, wie auch beim Anilin selbst, mit Erfolg durch ein von Dr. *Spillmann* in unseren Laboratorien für andere Verbindungen entwickeltes Verfahren ersetzen. Darnach wird das Amin in Eisessig mit Formaldehyd (Paraformaldehyd oder wässriger Lösung) versetzt und Kaliumcyanid-Lösung zutropft. Unbefriedigende Ausbeuten bei der

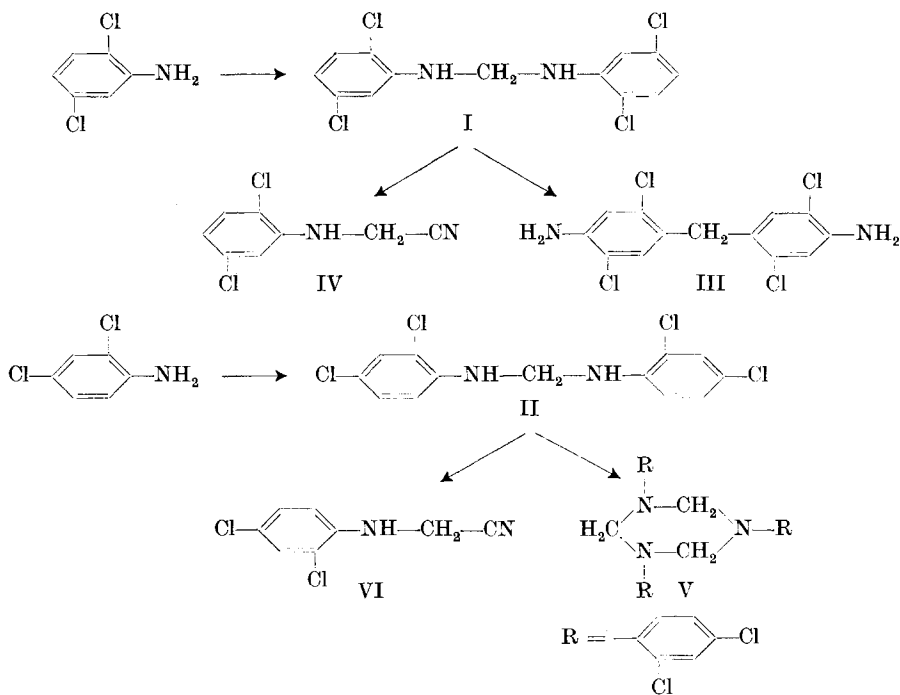
<sup>1)</sup> Siehe Teil B. 1. Mitteilung, *R. Rometsch, A. Marxer & K. Miescher*, *Helv.* **34**, 1611 (1951).

<sup>2)</sup> *E. Knoevenagel*, *B.* **37**, 4073 (1904). Die Methode wurde aber kurz vorher von *H. Bucherer & A. Schwalbe*, D.R.P. 157 909 vom 14. 11. 1901, verwendet und in *B.* **39**, 2796 (1906), publiziert. Vor ihnen haben schon *F. Thiemann & K. Piest* nach *B.* **15**, 2028 (1882), Aminoacetonitrile hergestellt. Vgl. auch die Arbeiten der *B.A.S.F.*, die aus den D.R.P. 132 621 vom 13. 7. 1901, 156 760 sowie 158 718 vom 4. 4. 1903 hervorgehen.

Durchführung dieser Reaktion im Rührkolben können oft mit Erfolg durch Arbeiten im geschlossenen Gefäß bei höherer Temperatur verbessert werden. Als Beispiel dafür beschreiben wir im experimentellen Teil die Darstellung des Diphenylamino-acetonitrils, sowie seines p-Chlor-, des p-Methoxy- und p-Isopropoxy-Derivates. Für die Reaktion ohne Druck sei die Darstellung der Chlor- und Methoxyanilino-acetonitrile angeführt.

Gewisse Anilin- und Diphenylaminderivate ergeben aber auch nach diesem Verfahren eine beträchtliche Menge Kernkondensationsprodukt. So liefert z. B. m-Chloranilin, bei welchem die freie p-Stellung zur Verkettung Anlass gibt, nebst 56% Nitril ein nichtdestillierbares Harz, während aus p-Chloranilin 82% des gesuchten p-Chloranilino-acetonitrils zu gewinnen sind.

Einen überraschenden Verlauf nimmt die Umsetzung von 2,5-Dichloranilin und 2,4-Dichloranilin. Wir erhielten aus beiden Verbindungen an Stelle der erwarteten Nitrile (IV bzw. VI) Methylen-bis-aniline, nämlich aus 2,5-Dichloranilin das Methylen-bis-(2,5-dichloranilin) (I) und aus 2,4-Dichloranilin das Methylen-bis-(2,4-dichloranilin) (II). Die Umsetzung nach *Knoevenagel* ergibt ebenfalls kein Nitril, sondern hauptsächlich Ausgangsmaterial.



Dass es sich bei Verbindung I tatsächlich um das Methylen-bis-(2,5-dichloroanilin) handelt, konnten wir, ausser durch die Analyse,

durch Umsetzung mit überschüssigem 2,5-Dichloranilin in Gegenwart von Salzsäure zum Tetrachlor-diamino-diphenylmethan (III) beweisen, eine Reaktion, die von *Eberhardt & Welter*<sup>1)</sup> für die Synthese von 4,4'-Diamino-diphenylmethanen aus Methylen-bis-anilinen eingeführt wurde.

Das Methylen-bis-(2,4-dichloranilin) (II) ergibt bei besetzter p-Stellung keine analoge Umsetzung. Hingegen isolierten wir in geringer Menge ein Produkt vom Smp. 206–209°, das beim Behandeln mit Natriumnitrit sich weder diazotieren und mit  $\beta$ -Naphthol kuppeln lässt, noch ein Nitrosoderivat ergibt. Zudem ist die Verbindung nach der Analyse gegenüber dem zu erwartenden Diphenylmethan  $C_{13}H_{10}N_2Cl_4$  um 1 C reicher. Am besten lassen sich diese Tatsachen mit der Bildung eines trimeren Produktes vereinigen, dem die Formel V des 1,3,5-Tris-(2',4'-dichlorphenyl)-hexahydrotriazins zuzuschreiben wäre. Solche Triazine liegen in den bekannten „Anhydroformaldehydanilinen“ von *Eibner*<sup>2)</sup>, sowie von *Bischoff & Rheinfeld*<sup>3)</sup> vor. Die Verbindung ist aber beständiger als die beschriebenen; gleichwohl zeigte sich bei der Molekulargewichtsbestimmung eine leichte Zersetzung.

Methylen-bis-(p-toluidin) ist nach *Eberhardt & Welter*<sup>1)</sup> das einzige Methylen-bis-anilin, das sich bei besetzter p-Stellung „gegen alle Erwartung“ in die ortho-Stellung zum 2,2'-Diamino-5,5'-dimethyl-diphenylmethan umsetzen soll. Wir konnten den Versuch von *Eberhardt & Welter* nicht bestätigen, vielmehr erhielten wir eine neue Verbindung, wahrscheinlich ein trimeres Produkt (V, R =  $C_6H_4CH_3$ ), über dessen Eigenschaften im experimentellen Teil berichtet wird. Es scheint uns demnach fraglich, ob sich ein in para-Stellung substituiertes Methylen-bis-anilin überhaupt in ein Diphenylmethan umlagert.

Bei der Umsetzung der Dichloraniline mit Formaldehyd und Kaliumcyanid zu den Bisaniolen wirkt das Kaliumcyanid offenbar als Kondensationsmittel. Wird es weggelassen, so bildet sich nur wenig der Verbindungen I und II.

Die sterische Hinderung kann nicht für die anormale Reaktion im Falle des 2,4- und des 2,5-Dichloranilins verantwortlich gemacht werden, geben doch o-Chloranilin und o-Anisidin Nitrile in guter Ausbeute und keine Methylen-bis-aniline. Auch die geringe Basizität der Dichloraniline scheint nicht der Grund zu sein, da die noch schwächer basischen Diphenylamine leicht Acetonitrile liefern.

Von Interesse sind aber in diesem Zusammenhang Befunde von *Bischoff & Rheinfeld*<sup>3)</sup>, wonach die Beständigkeit von Methylen-bis-anilinen mit steigendem Schmelzpunkt zu-, die Löslichkeit aber abnimmt (Smp. siehe Tab. 1).

**Tabelle 1.**

Methylen-bis-aniline:  $RNHCH_2NHR^3$ ).

R	Smp. o-Verb.	Smp. m-Verb.	Smp. p-Verb.
$Cl-C_6H_4$	84°	53°	65°
$O_2N-C_6H_4$	195°	214°	244° (232°) <sup>4)</sup>
$CH_3O-C_6H_4$	86°	—	66°

<sup>1)</sup> *C. Eberhardt & A. Welter*, B. **27**, 1804 (1894); *H. Finger*, J. pr. **79**, 492 (1909).

<sup>2)</sup> *A. Eibner*, A. **302**, 335 (1898).

<sup>3)</sup> *C. A. Bischoff & F. Rheinfeld*, B. **36**, 41 (1903).

<sup>4)</sup> *G. Pulvermacher*, B. **25**, 2762 (1892).

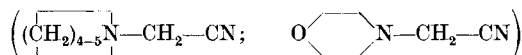
Die von uns erhaltenen Methylen-bis-dichloraniline gehören nach ihren Smp. (139° bzw. 163°) schon zu den beständigen Bis-anilinen; auch lassen sie sich ohne Zersetzung umkristallisieren.

Die aus Chloranilinen und Anisidinen erhältlichen Methylen-bis-aniline zeigen demgegenüber tiefe Smp. und geringere Beständigkeit. Aus diesen Anilinen entstehen schon bei Zimmertemperatur leicht Aminoacetonitrile. Unsere Versuche lassen daher vermuten, dass die Bildung von Aminoacetonitrilen aus aromatischen Aminen über Methylen-bis-aniline als Zwischenprodukte verläuft. Die Umsetzung mit Formaldehyd und Cyanwasserstoff gelingt schon bei Zimmertemperatur, sofern die Amine mit Formaldehyd leicht lösliche, unbeständige Methylen-bis-amine vom Smp. unter 100° ergeben; andernfalls sind erhöhte Reaktionstemperaturen erforderlich.

Unschwer lassen sich auch die weiteren Versuche in diese Regel einordnen. So leiten sich nach Tab. 1 von m- und p-Nitroanilin Methylen-bis-nitraniline mit extrem hohen Smp. ab. Tatsächlich isolierten wir keine Nitranilino-acetonitrile<sup>1)</sup>, sondern fast quantitativ Methylen-bis-nitraniline. Aus Diphenylamin und Formaldehyd entsteht nach *Houben & Arnold*<sup>2)</sup> Methylen-bis-diphenylamin als leicht lösliche, unbeständige Verbindung vom Smp. 82–85°; und es ist verständlich, dass wir in Gegenwart von Cyankali bereits bei Zimmertemperatur die Umsetzung zum Diphenylamino-acetonitril beobachteten.

Wie wir bereits angedeutet haben, sollten sich durch erhöhte Reaktionstemperaturen die gewünschten Anilino-acetonitrile auch bei Tendenz zur Bildung stabiler Methylen-bis-aniline gewinnen lassen. Auf zwei Wegen ist uns dies im Falle des 2,5-Dichloranilins gelungen. Wird die Verbindung in Eisessig ohne Wasserzugabe mit festem Kaliumcyanid und Paraformaldehyd bei 80–100° behandelt, so entsteht nunmehr das gesuchte 2,5-Dichloranilino-acetonitril (IV). Dasselbe Nitril wird aber auch aus dem Zwischenprodukt, Methylen-bis-2,5-dichloranilin, mit 1 Mol Formaldehyd und etwas mehr als 2 Mol Blausäure oder mit Blausäure allein erhalten. Ähnlich verhalten sich 2,4-Dichloranilin, bzw. Methylen-bis-(2,4-dichloranilin) bei der Umsetzung zu VI.

## B. Heterocyclische Aminoacetonitrile.

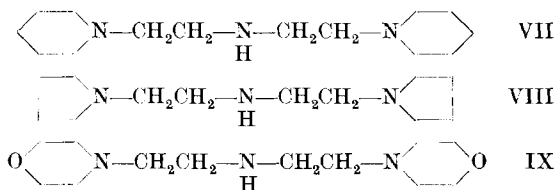


Im Laufe unserer Untersuchungen über Polyamine, die vor einiger Zeit zur Entwicklung des ganglienblockierenden Mittels „Pen-

<sup>1)</sup> Die CH-Werte von Nitril und Methylen-bis-nitranilin sind beinahe identisch, was uns längere Zeit irregeführt hat. Nur die O- und N-Werte sind charakteristisch.

<sup>2)</sup> *J. Houben & H. R. Arnold*, B. **41**, 1577 (1908); vgl. auch *D. Craig*, Am. Soc. **55**, 3723 (1933), der einen Smp. von 104–105° angibt.

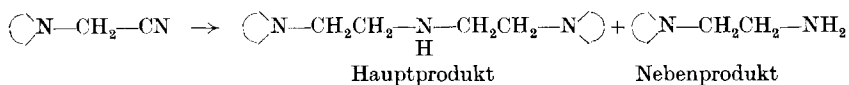
diomid“ geführt haben<sup>1)</sup>, stellten wir auch Diäthylen-triamine her, deren endständige Stickstoffatome Teil eines heterocyclischen Ringes sind, wie Bis-( $\beta$ -piperidino-äthyl)-amin (VII), Bis-( $\beta$ -pyrrolidino-äthyl)-amin (VIII) und Bis-( $\beta$ -morpholino-äthyl)-amin (IX).



Die Verbindungen können durch Einwirkung von Bis-( $\beta$ -chlor-äthyl)-amin, also einem Stickstoffsenfgas, auf Piperidin, Pyrrolidin oder Morpholin gewonnen werden. So haben *Blicke & Zienty*<sup>2)</sup> das N-Methylderivat von VII aus „Nitrogen Mustard“ und Piperidin erhalten. Das Arbeiten mit Stickstoffsenfgasen bedeutet aber eine starke Gefährdung.

*Reitsema & Hunter*<sup>3)</sup> gewannen das Triamin VIII auch als Nebenprodukt bei der Hydrierung von Pyrrolidino-acetonitril zum  $\beta$ -Pyrrolidino-äthylamin und in analoger Weise bildet sich nach *Turner*<sup>4)</sup> bei der Hydrierung von Dimethylamino-acetonitril zum *as.* Dimethyl-äthylendiamin nebenher das Tetramethyl-diäthylen-triamin.

Es stellte sich nun die Aufgabe, die bei der Hydrierung der Amino-acetonitrile bisher als Nebenprodukte auftretenden Triamine zu Hauptprodukten zu machen:



Schon lange ist es bekannt, dass man bei der katalytischen Reduktion von Nitrilen zu primären Aminen auch sekundäre Amine isolieren kann, die nach den Untersuchungen von *J. v. Braun*<sup>5)</sup>, sowie von *Rupe* und seinen Mitarbeitern<sup>6)</sup> mitunter zu Hauptprodukten werden. Die beobachtete Ammoniakabspaltung bei der Nebenreaktion zu sekundären Aminen sucht man nach der von *Schwoegler & Adkins*<sup>7)</sup> erstmalig eingeführten Methode durch Ammoniakzugabe zurück-

<sup>1)</sup> Vgl. *A. Marzer & K. Miescher*, *Helv.* **34**, 924 (1951); „Pendiomid“ ist ein diquaternäres Diäthylentriamin der Formel  $(\text{CH}_3)_2\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5) \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3) \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$ .

<sup>2)</sup> *F. F. Blicke & F. P. Zienty*, *Am. Soc.* **61**, 771 (1939).

<sup>3)</sup> *R. H. Reitsema & J. H. Hunter*, *Am. Soc.* **70**, 4009 (1948).

<sup>4)</sup> *R. A. Turner*, *Am. Soc.* **68**, 1607 (1946).

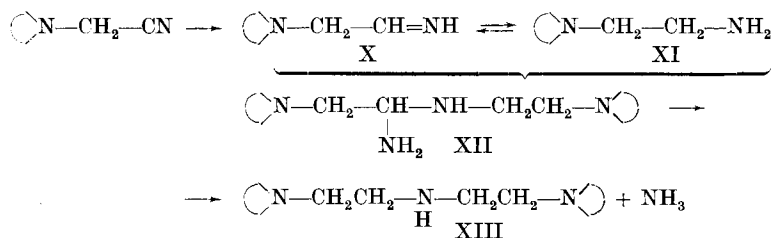
<sup>5)</sup> *J. v. Braun, G. Blessing & F. Zobel*, *B.* **56**, 1988 (1923).

<sup>6)</sup> *H. Rupe & E. Hodel*, *Helv.* **6**, 865 (1923); *H. Rupe & F. Becherer*, *ibid.* 880; *H. Rupe & F. Bernstein*, *Helv.* **13**, 457 (1930).

<sup>7)</sup> *E. J. Schwogler & H. Adkins*, *Am. Soc.* **61**, 3499 (1939).

zudrängen. Der Verzicht auf Ammoniakzusatz genügt andererseits nicht, um bei der Hydrierung von Aminoacetonitrilen eine genügende Ausbeute an Triaminen zu erzielen, haben doch *Reitsem* und *Turner* wie auch *Whitmore*<sup>1)</sup> die basisch substituierten Acetonitrile ohne Ammoniak hydriert und gleichwohl hauptsächlich primäres Amin erhalten.

Die amerikanischen Autoren arbeiteten ohne Lösungsmittel. Hydriert man dagegen in Methanol, so entstehen nunmehr vorzugsweise die gewünschten Triamine. Mit *Raney-Nickel* als Katalysator erfolgt die Wasserstoffaufnahme bei 120 Atm. Druck und 50° Temperatur sehr rasch und exotherm. Langsame Wasserstoffaufnahme, wie wir sie mitunter bei Verwendung von aus Nickelcarbonat gewonnenem Katalysator beobachteten, gab dagegen schlechte Resultate. Es entstanden hierbei auch hochsiedende Produkte, die durch Verkettung von Aminoäthylgruppen unter Abspaltung von heterocyclischem Amin entstanden sein müssen. Was die Frage nach der Bildungsweise der Diäthyl-triamine betrifft, so findet nach *v. Braun*<sup>2)</sup> eine stufenweise Reduktion des Nitrils über ein Aldehydimin X zum primären Amin XI statt, worauf sich 1 Mol primäres Amin mit 1 Mol Imin über das unbeständige Diamin XII unter NH<sub>3</sub>-Abspaltung zum sekundären Amin XIII kondensiert.



Interessanterweise lassen sich durch Behandeln z. B. von  $\beta$ -Piperidinoäthylamin mit Nickelkatalysator unter den oben geschilderten Reaktionsbedingungen bis 40 % Bis-( $\beta$ -piperidino-äthyl)-amin gewinnen. Kocht man dagegen das primäre Amin längere Zeit bei 200–220° unter Rückfluss, so findet keine Reaktion statt; ebensowenig kann durch Zugabe von Nickel in die siedende Lösung eine nennenswerte Menge Triamin erhalten werden. Offenbar findet nur bei Anwesenheit von Katalysator und Wasserstoff Kondensation statt, unter teilweiser Dehydrierung des primärenamins XI zum Imin X, worauf sich das sekundäre Amin in der oben geschilderten Weise bildet.  $\beta$ -Morpholinoäthylamin liess sich bis jetzt nicht in das sekundäre Amin überführen.



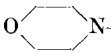
<sup>1)</sup> *C. F. Whitmore et al.*, Am. Soc. **66**, 725 (1944). Ihre Untersuchungen erstrecken sich auf  $\beta$ -Amino-propionitrile.

<sup>2)</sup> *B.* **56**, 1988 (1923).

Mischt man erhaltenes  $\beta$ -Morpholinoäthylamin bei einer zweiten Hydrierung dem Morpholinoacetonitril im Verhältnis 1:3 zu, so bleibt die prozentuale Ausbeute an Bis-( $\beta$ -morpholino-äthyl)-amin konstant, was aber anzeigt, dass ein beträchtlicher Teil des eingesetzten primären in sekundäres Amin umgewandelt wird.

Tab. 2 zeigt, wie bei Zusatz von Methanol das Ausbeuteverhältnis von primärem und sekundärem Amin zugunsten des letzteren verschoben wird. Dekalin als Lösungsmittel gibt wieder hauptsächlich Diamin, drängt also die Kondensation zurück. Offenbar begünstigen polare Lösungsmittel die Triaminbildung.







Tabelle 2.

Nitril	Triamin	Diamin
 N-CH <sub>2</sub> -CN	{ 23% 35%	27% (ohne Lösungsmittel) 21% (CH <sub>3</sub> OH, Ni)
 N-CH <sub>2</sub> -CN	57%	22% (CH <sub>3</sub> OH, Ni)
 N-CH <sub>2</sub> -CN	57%	27% (CH <sub>3</sub> OH, Ni)

Berücksichtigt man, dass gebildete Diamine in weiteren Operationen ebenfalls in Triamine übergeführt werden können, so darf bei den ersten beiden Nitrilen mit Ausbeuten zwischen 45 und 70% an Diäthylen-triaminen gerechnet werden.

Wie schon früher für Diäthylen-triamin selbst und seine Alkyl-derivate nachgewiesen wurde<sup>1)</sup>, lassen sich auch bei den vorliegenden heterocyclischen Triaminen durch Titration gegen Methylrot nur zwei basische Gruppen nachweisen.

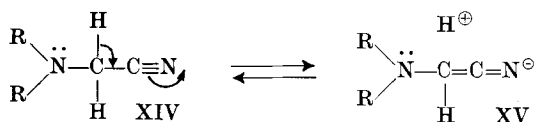
Tabelle 3.

(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CN	pK = 4,1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	pK = 10,7	$\Delta$ pK = 6,6
 N-CH <sub>2</sub> -CN	pK = 4,8	 NH	pK = 11,1	$\Delta$ pK = 6,3
 N-CH <sub>2</sub> -CN	pK = 4,5	 NH	pK = 11,2	$\Delta$ pK = 6,7
 N-CH <sub>2</sub> -CN	pK = ca. 2	 NH	pK = 8,5	$\Delta$ pK = 6,5

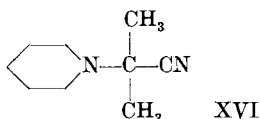
Übrigens zeigten die als Ausgangsstoffe dienenden Aminoacetonitrile bei der Titration auf Methylrot nicht an. In Tab. 3 sind die Dissoziationskonstanten der basischen Nitrile und der entsprechenden

<sup>1)</sup> R. Rometsch, A. Marzer & K. Miescher, *Helv.* **34**, 1611 (1951). In dieser Arbeit haben wir die pK-Differenzen der 3-Stickstoffatome in der Diäthylentriaminmolekel — wir nannten sie Dissoziationsintervalle — eingehend diskutiert.

sekundären Amine einander gegenübergestellt<sup>1)</sup>. Die Differenz der Dissoziationskonstanten ergibt jeweils das Dissoziationsintervall  $\Delta pK$ . In den vier beschriebenen Fällen ist das Intervall annähernd konstant, und es lässt sich daraus die Regel ableiten, dass eine Acetonitrilgruppe, als Substituent einer Aminogruppe, deren  $pK$  im Mittel um 6,5 senkt, d. h. die Dissoziationskonstante wird um etwa  $6\frac{1}{2}$  Zehnerpotenzen herabgesetzt. Zur Erklärung für die ausgeprägte Erniedrigung der Basizität der Aminoacetonitrile kommt einerseits der rein elektrostatische Einfluss des Dipolmomentes der Nitrilgruppe in Betracht, der eine gerichtete Abstossung sich nähernder Protonen bewirkt. Andererseits übersteigt die Grösse des Effektes die üblichen elektrostatischen Wirkungen, so dass man wohl auch konjugative Elektronenverschiebungen berücksichtigen muss (XIV und XV). Diese würden im Grenzfall nach XV zur Ablösung eines  $\alpha$ -Wasserstoffatoms als Proton führen, was eine Schwächung der Basizität bewirken und damit das erhaltene Dissoziationsintervall erklären würde.



Ist unsere Anschauung richtig, so müsste durch Ersatz des Wasserstoffs an der mittleren  $CH_2$ -Gruppe durch zwei Methylgruppen der Hyperkonjugationseffekt aufgehoben werden. Wir stellten darum das längst bekannte Piperidino-dimethylacetonitril (XVI) dar<sup>2)</sup>.



Die Dissoziationszahl dieser Verbindung beträgt 9,2<sup>3)</sup>, und das Dissoziationsintervall gegenüber Piperidin ( $pK = 11,2$ ) ist erwartungsgemäss auf bloss 2 zurückgegangen. Die dimethylierte Verbindung ist

<sup>1)</sup> Für die Bestimmung und Diskussion der physikalischen Konstanten sei Herrn Dr. R. Rometsch bestens gedankt.

<sup>2)</sup> *Velghe*, Bl. Scie. Acad. Roy. Belg. [5] 11, 301 (1925); vgl. *Beilstein*, Handb. org. Chem. 20 (2. Ergänzungswerk), S. 39.

<sup>3)</sup> Dieser  $pK$ -Wert ist aus der ersten Hälfte der Titrationskurve berechnet; bei tieferem pH scheint sich die Substanz in wässriger Lösung anderweitig umzusetzen, worüber wir noch berichten werden. — Im Falle der Dimethylverbindung ist sicher eine niedrigere Dielektrizitätskonstante wirksam, so dass die elektrostatische Abstossung eher stärker werden sollte. Der bedeutend schwächere Effekt der Nitrilgruppe auf die Aminogruppe des Piperidino-dimethylacetonitrils kann demnach nicht mit elektrostatischen Überlegungen gedeutet werden. Hingegen ist auf den induktiven Einfluss der Methylgruppe hinzuweisen, der demjenigen der Nitrilgruppe entgegengesetzt ist, jedoch nur für einen kleinen Teil des Rückganges des Dissoziationsintervalls von 6,5 auf 2 verantwortlich gemacht werden kann.



also im Gegensatz zum einfachen Piperidinoacetonitril eine ziemlich starke Base.

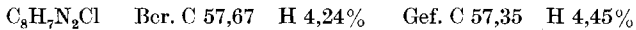
Auf ähnliche Basizitätsverschiebungen, die auch bei Konstitutionsaufklärungen von Interesse sein können, soll in einer nächsten Arbeit zurückgekommen werden.

Streut man Kristalle von festen Aminoacetonitrilen wie z. B. Morpholinoacetonitril und Piperidino-dimethylacetonitril (XVI) auf Wasser, so geraten sie in lebhafte Bewegung. Diese Erscheinung ist vom Kampfer her bekannt, bei den Nitrilen aber noch viel ausgesprochener. Sie steht mit der Lösungswärme und dem relativ hohen Dampfdruck der Kristalle in Zusammenhang. Eigenartig ist, dass die Verbindungen zudem einen kampferähnlichen Geruch aufweisen.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

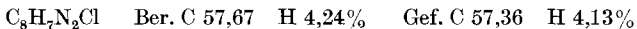
#### A. Aromatische Aminoacetonitrile und Methylen-bis-aniline.

p-Chloranilino-acetonitril: Man löst 127,5 g (1 Mol) p-Chloranilin in 750 cm<sup>3</sup> Eisessig, kühlt auf 15° und gibt 31,5 g (1,05 Mol) Paraformaldehyd zu. Bei einer Innentemperatur von 15–20° lässt man sodann 82,5 g (1,27 Mol) Kaliumcyanid, gelöst in 150 cm<sup>3</sup> Wasser, unter Rühren zutropfen und erwärmt anschliessend 12 Std. in einem Wasserbad von 30°. Der Eisessig wird im Vakuum verdampft, der Rückstand mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser und Äther geschüttelt und die Äther-Lösung mit Wasser und Soda-Lösung gewaschen. Das aus dem Äther gewonnene Rohprodukt wird destilliert. Sdp. 155–157°/0,3 mm, fest werdend; Smp. (des dest. Produktes) 63–64,5°. Ausbeute 82%.

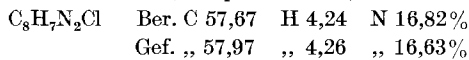


In gleicher Weise werden auch die nachfolgend aufgeführten Anilino-acetonitrile aus den entsprechenden Anilinen gewonnen:

m-Chloranilino-acetonitril: Sdp. 147–149°/0,3 mm, Ausbeute 56%.



o-Chloranilino-acetonitril<sup>2)</sup>: Sdp. 127–128°/0,05 mm, Ausbeute 66%.



o-Methoxy-anilino-acetonitril<sup>3)</sup>: Sdp. 125–127°/0,05 mm, Smp. des destillierten Materials 70,5–72° (Bucherer: 68°), Ausbeute 65%.

p-Toluidino-acetonitril: Zur Ergänzung der Literaturangaben<sup>2)3)</sup> tragen wir den Sdp. nach: Sdp. 168–170°/12 mm. Ausbeute 75%.

Diphenylamino-acetonitril<sup>4)</sup>: In einen Rührautoklaven füllt man 67,6 g (0,4 Mol) Diphenylamin, gelöst in 300 cm<sup>3</sup> Eisessig, und 30 cm<sup>3</sup> Wasser ein und gibt 15,0 g (0,5 Mol) Paraformaldehyd zu. In einem offenen Behälter aus Glas oder Kunstharz werden 41,2 g (0,63 Mol) Kaliumcyanid so in das Gefäss eingesetzt, dass die Blausäure erst beim Rühren freigesetzt wird. (Für grössere Ansätze empfiehlt es sich, flüssige Blausäure zu dem vorgekühlten Eisessig zuzugeben.) Nach zwölfstündigem Rühren bei 40–50° wird von den mitentstandenen harzartigen Produkten durch Filtration getrennt und der Eisessig unter vermindertem Druck entfernt. Man nimmt den Rückstand in Äther und Wasser auf und wäscht mit Soda-Lösung. Aus der Ätherlösung wird das Diphenylaminoacetonitril vom Sdp. 142°/0,04 mm gewonnen (der Sdp. ist grösseren Schwankungen unter-

<sup>1)</sup> Die Smp. sind unkorrigiert. Herrn *J. Lampert* sei für seine Mithilfe gedankt.

<sup>2)</sup> Vgl. *E. Knoevenagel*, *B.* **37**, 4073 (1904).

<sup>3)</sup> *H. Bucherer & A. Schwalbe*, *B.* **39**, 2796 (1906).

<sup>4)</sup> Vgl. auch *B.A.S.F.*, D.R.P. 158 718 vom 4. 4. 1903.

worfen je nach der Menge des im Kolben zurückbleibenden Harzes). Smp. 50–53° (zweimal destilliertes Produkt). Die Ausbeute beträgt 60–73%. Sie ist im Rührkolben 15–20% geringer.

$C_{14}H_{12}N_2$  Ber. C 80,74 H 5,81 N 13,45%  
Gef. „ 80,50 „ 6,00 „ 13,35%

p-Methoxy-diphenylamino-acetonitril wird aus p-Methoxy-diphenylamin<sup>1)</sup> in der oben beschriebenen Art hergestellt. Das Nitril kristallisiert aus der Eisessig-Lösung, die Mutterlauge liefert eine weitere Menge beim Einengen. Das mit Wasser gewaschene und getrocknete Produkt wird destilliert. Sdp. 164–166°/0,1 mm, Smp. (aus Alkohol kristallisiert) 100–102°. Ausbeute 78%.

$C_{15}H_{14}ON_2$  Ber. C 75,60 H 5,92 N 11,76%  
Gef. „ 75,61 „ 5,88 „ 11,68%

p-Isopropoxy-diphenylamino-acetonitril: Darstellung aus p-Isopropoxy-diphenylamin. Sdp. 172–174°/0,03 mm. Ausbeute 77%.

$C_{17}H_{18}ON_2$  Ber. C 76,66 H 6,81% Gef. C 76,70 H 6,69%

p-Chlor-diphenylamino-acetonitril: Aus p-Chlor-diphenylamin. Sdp. 174°/0,01 mm, Smp. (zweimal destilliertes Produkt) 47–49°. Ausbeute 68%.

$C_{14}H_{11}N_2Cl$  Ber. C 69,28 H 4,57 Cl 14,61%  
Gef. „ 69,18 „ 4,77 „ 14,75%

2,5-Dichloranilino-acetonitril (IV): a) Aus 2,5-Dichloranilin: Die Reaktion wird bei 80–100° mit festem Kaliumcyanid ohne Wasser nach der für Diphenylamino-acetonitril beschriebenen Methode vorgenommen. Sdp. 122°/0,03 mm, Smp. 96–99°. Ausbeute 50%; die Durchführung der Reaktion nach *Knoevenagel*<sup>2)</sup> versagt in diesem Fall.

$C_8H_6N_2Cl_2$  Ber. C 47,79 H 3,01 N 13,93%  
Gef. „ 47,63 „ 3,16 „ 13,42%

b) Aus Methyl-bis-(2,5-dichloranilin): 33,60 g (0,1 Mol) Methyl-bis-(2,5-dichloranilin)<sup>3)</sup> werden in 150 cm<sup>3</sup> Eisessig suspendiert und mit 3,15 g (0,105 Mol) Paraformaldehyd und 16,55 g (0,254 Mol) Kaliumcyanid wie in den früheren Beispielen 10 Std. auf 100° erhitzt und aufgearbeitet. Ausbeute 57%. Wird die Aufspaltung ohne Formaldehyd, nur mit Kaliumcyanid, vorgenommen, so isoliert man aus 1 Mol Methyl-bis-dichloranilin genau 1 Mol Dichloranilino-acetonitril nebst 1 Mol Dichloranilin.

2,4-Dichloranilino-acetonitril (VI): nach Methode a) oder b) gewonnen: Sdp. 135–137°/0,04 mm; Smp. 73–75°. Ausbeute 74%.

$C_8H_6N_2Cl_2$  Ber. C 47,79 H 3,01 Cl 35,27%  
Gef. „ 47,66 „ 3,07 „ 35,32%

Methyl-bis-(2,5-dichloranilin) (I): Wir liessen 162 g (1 Mol) 2,5-Dichloranilin in Eisessig mit Formaldehyd und Kaliumcyanid reagieren, wie wir es für die Darstellung von p-Chloranilino-acetonitril beschrieben haben. Schon nach wenigen Min. beginnt aus dem Eisessig eine Substanz in schönen Nadeln auszukristallisieren. Nach Beendigung der KCN-Zugabe ist der Kolbeninhalt kaum mehr rührbar. Die Kristalle werden isoliert und aus 96-proz. Alkohol umgelöst. Smp. 137–139°, Ausbeute 118 g.

$C_{13}H_{10}N_2Cl_4$  Ber. C 46,46 H 3,00 N 8,34 Cl 42,20%  
Gef. „ 46,46 „ 3,16 „ 8,16 „ 42,17%

In salzsaurer Suspension tritt Aufspaltung ein: Die Verbindung verbraucht Natriumnitrit und kuppelt mit  $\beta$ -Naphthol zu einem roten Farbstoff. — Jede versuchte Modifikation (es ist nur 0,5 Mol CH<sub>2</sub>O und gar kein KCN nötig) gab eine starke Herabsetzung der Ausbeute.

1) E. Urech, A. Marxer & K. Miescher, Helv. 33, 1386 (1950).

2) L. c.

3) Darstellung vgl. weiter unten.

Methylen-bis-(2,4-dichloranilin) (II): In gleicher Weise aus 2,4-Dichloranilin gewonnen. Nach Umlösen aus Aceton Nadeln vom Smp. 160—163°. Ausbeute 121 g.

$C_{13}H_{10}N_2Cl_4$  Ber. C 46,46 H 3,00 N 8,34%  
Gef. ,, 46,55 ,, 3,01 ,, 8,25%

2,2',5,5'-Tetrachlor-4,4'-diamino-diphenylmethan (III): Man kocht 10,08 g (0,03 Mol) Methylen-bis-(2,5-dichloranilin), 40 g (0,25 Mol) 2,5-Dichloranilin, 20 g (0,1 Mol) 2,5-Dichlor-anilin-hydrochlorid in 200 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol 10 Std. unter Rückfluss. Der Alkohol wird abgetrieben. Man gibt 200 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge zu und destilliert mit Wasserdampf das überschüssige 2,5-Dichloranilin weg. Der erstarrte Rückstand wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Prismatische Nadeln vom Smp. 155—160°. Nur wenig löslich in 2-n. Salzsäure, etwas löslich in heisser Salzsäure 1:1. Die diazotierte Suspension kuppelt mit  $\beta$ -Naphtholat-Lösung zu einem tiefroten Farbstoff.

$C_{13}H_{10}N_2Cl_4$  Ber. C 46,46 H 3,00 Cl 42,20%  
Gef. ,, 46,61 ,, 3,24 ,, 41,67%

1,3,5-Tris-(2',4'-dichlorphenyl)-hexahydro-triazin (V) („Anhydroformaldehyd-2,4-dichloranilin“): 10,08 g (0,03 Mol) Methylen-bis-(2,4-dichloranilin) werden mit 40 g (0,247 Mol) 2,4-Dichloranilin und 80 cm<sup>3</sup> 1-n. alkoholischer Salzsäure in 120 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol wie im vorhergehenden Beispiel umgesetzt. Man nimmt den Rückstand der Wasserdampfdestillation in Äther auf. Bald beginnt sich ein schwerlöslicher Niederschlag abzuscheiden, der aus Alkohol umgelöst wird. Erhalten 500 mg. Smp. 206—209°. Die Substanz löst sich langsam in verd. Salzsäure. Diese Lösung reagiert nicht mit Natriumnitrit. (Keine Kupplung mit alkalischer  $\beta$ -Naphthol-Lösung, kein Nitrosoderivat.)

$C_{21}H_{15}N_3Cl_6$  Ber. C 48,31 H 2,90 N 8,05 Cl 40,75%  
Gef. ,, 48,73 ,, 2,72 ,, 8,12 ,, 41,09; 40,39%

3,3',5,5'-Tetrachlor-2,2'-diamino-diphenylmethan ergäbe:

$C_{13}H_{10}N_2Cl_4$  Ber. C 46,46 H 3,00 N 8,34 Cl 42,20%

Die Verbindung scheint beim Stehen oder kürzerem Kochen in verd. Salzsäure ziemlich beständig; nach 24 Std. scheidet sich ein Wandbelag aus, offenbar ein höheres Polymeres, enthält doch die Lösung immer noch keine diazotierbaren Anteile. Bei der Molekulargewichtsbestimmung in Kampfer scheint eine Zersetzung einzutreten.

Umsetzung von Methylen-bis-p-toluidin nach *Eberhardt & Welter*<sup>1)</sup>. Die Reaktion wurde wie bei Verbindung III oder V durchgeführt. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation kristallisiert zum Teil. Durch Schütteln mit Äther werden die darin schwer löslichen Kristalle isoliert und aus Essigester umgelöst. Prismatische Nadeln vom Smp. 153—156°, löslich in verdünnter Salzsäure. Die salzsaure Lösung reagiert nicht mit Natriumnitrit (keine Kupplung, kein Nitrosoderivat); die Substanz enthält demnach weder NH<sub>2</sub>- noch NH-Gruppen. Aus der Lösung lässt sich mit verd. Ammoniak die unveränderte Base abscheiden. Aus konzentrierterer Lösung in verd. Salzsäure kristallisiert ein Hydrochlorid vom Smp. 211—212°. Die Resultate lassen sich wiederum am besten mit der Annahme eines trimeren Produktes, des 1,3,5-Tris-(p-tolyl)-hexahydro-triazins, vereinen (V, R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). Zum Vergleich geben wir die Analysenwerte des 2,2'-Diamino-5,5'-dimethyl-diphenylmethans (C<sub>15</sub>) und des Hexahydro-triazins (C<sub>24</sub>). Von der Verbindung vom Smp. 92° von *Eberhardt & Welter* erhielten wir keine Spur. Das trimere „Anhydroformaldehyd-p-toluidin“ von *Eibner*<sup>2)</sup> schmilzt bei 127—128°. Möglicherweise ist unsere Verbindung damit identisch.

$C_{15}H_{18}N_2$  Ber. C 79,60 H 8,02 N 12,38%  
 $C_{24}H_{27}N_3$  Ber. ,, 80,63 ,, 7,61 ,, 11,76%  
Gef. ,, 81,17; 81,12 ,, 6,75; 6,79 ,, 11,82%

Besser würden die CH-Werte auf eine Formel C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> stimmen.

<sup>1)</sup> B. 27, 1804 (1894).

<sup>2)</sup> A. 302, 335 (1898).

Methylen-bis-p-nitranilin und Methylen-bis-m-nitranilin sind bekannt<sup>1)</sup>. Sie wurden hier nach der Art der Methylen-bis-dichloraniline hergestellt.

### B. Heterocyclische Aminoacetonitrile und Diäthylentriamine.

Piperidino-acetonitril, Pyrrolidino-acetonitril, Morpholino-acetonitril und  $\alpha$ -Piperidino-dimethylacetonitril sind bekannte Verbindungen; sie wurden hergestellt in Analogie zu dem ausgezeichneten Verfahren von Turner<sup>2)</sup>.

Piperidino-acetonitril <sup>3)</sup> :	Sdp. 96°/12 mm.
Pyrrolidino-acetonitril <sup>4)</sup> :	Sdp. 76°/12 mm.
Morpholino-acetonitril <sup>5)</sup> :	Sdp. 105°/12 mm, Smp. 60—61°.
$\alpha$ -Piperidino-isobutyronitril <sup>6)</sup> :	Sdp. 96°/12 mm, Smp. 41—44°.

Bis-( $\beta$ -piperidino-äthyl)-amin (VII): a) 248 g (2 Mol) Piperidino-acetonitril wurden in 600 cm<sup>3</sup> Methylalkohol mit 50 g Raney-Nickel in einem 3-l-Autoklaven bei 50° und 120 Atm. Druck hydriert. In 2 Std. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach Filtration vom Katalysator wurde der Methylalkohol über einer Kolonne abdestilliert und der Rückstand bei 12 mm Druck fraktioniert. Er ergab:

$\beta$ -Piperidinoäthylamin: Sdp. 73—80°/12 mm (Hauptmenge bei 78°), Ausbeute: 57 g (22%).

Bis-( $\beta$ -piperidino-äthyl)-amin: Sdp. 155—175°/12 mm, redestilliert Sdp. 170°/12 mm, Ausbeute: 135 g (57%).

C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 70,23	H 12,21	N 17,55%	Äqu.-Gew. (zweibasisch)	119,70
(239,39)	Gef. „ 70,53	„ 12,46	„ 17,29%	„ (Titrl.; Methylrot)	118,3

b) Aus  $\beta$ -Piperidinoäthylamin: 85,6 g (0,667 Mol)  $\beta$ -Piperidinoäthylamin und 20 g Rupe-Nickel werden in 250 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol bei 100° und 120 Atm. Druck mit Wasserstoff behandelt. Der Alkohol enthält nach der Reaktion eine beträchtliche Menge Ammoniak. Durch Fraktionieren im Vakuum erhielten wir 42 g Piperidino-äthylamin und 34 g (43%) Bis-( $\beta$ -piperidino-äthyl)-amin (Sdp. siehe a). Bei dieser Umsetzung war die Ausbeute mit Raney-Nickel kleiner.

Bis-( $\beta$ -pyrrolidino-äthyl)-amin (VIII)<sup>3)</sup>: Die Hydrierung führten wir mit 220 g (2 Mol) Pyrrolidino-acetonitril wie beim Piperidinderivat durch. Bei der Fraktionierung erhielten wir:

$\beta$ -Pyrrolidinoäthylamin: Sdp. 155—164°, Ausbeute: 48 g (21%).

Bis-( $\beta$ -pyrrolidino-äthyl)-amin: Sdp. 142—148°/12 mm, redestilliert Sdp. 145—146°/12 mm, Ausbeute: 74 g (35%).

C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub>	Ber. Äqu.-Gew. (zweibasisch)	105,67
(211,34)	Gef. „ (Titrl.; Methylrot)	105,2

Bis-( $\beta$ -morpholino-äthyl)-amin (IX): Wir führten die Hydrierung mit 252 g (2 Mol) Morpholino-acetonitril wie beim Piperidinderivat durch und erhielten:

Morpholino-äthylamin: Sdp. 78—82°/12 mm, Ausbeute: 88 g (33%).

Bis-( $\beta$ -morpholino-äthyl)-amin: Sdp. 172—181°/12 mm, Ausbeute: 112 g (46%).

C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Ber. N 17,27	Gef. N 17,20
---	--------------	--------------

Mehr sekundäres Amin erhielten wir, wenn zuerst nur 1 Mol Morpholino-acetonitril hydriert, zu dem entstandenen Gemisch von primärem und sekundärem Amin ein zweites Mol Morpholino-acetonitril ohne weiteres Lösungsmittel zugefügt und weiter hydriert wurde. Wir isolierten dann 27% primäres Amin und 57% sekundäres Amin.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

<sup>1)</sup> C. A. Bischoff & F. Rheinfeld, B. 36, 41 (1903).

<sup>2)</sup> Am. Soc. 68, 1607 (1946).

<sup>3)</sup> D. B. Luten, J. Org. Chem. 3, 588 (1939).

<sup>4)</sup> R. H. Reitsema & J. H. Hunter, Am. Soc. 70, 4009 (1948).

<sup>5)</sup> R. A. Henry & W. M. Dehn, Am. Soc. 72, 2804 (1950).

<sup>6)</sup> Velghe, l. c., S. 173.

## SUMMARY.

(a) A modified synthesis of arylamino-acetonitriles and diarylaminoacetonitriles is described. In some cases we observed instead of the expected nitriles crystalline N,N'-methylene-bis-arylamines. These are not byproducts, but intermediates of the nitril formation.

(b) The hydrogenation of heterocyclic aminoacetonitriles can be conducted to give diethylene-triamines as the main products. Previously found dissociation rules are confirmed by the new heterocyclic diethylene-triamines. In the investigated cases the introduction of an acetonitrilgroup into an amine diminishes the dissociation constant of the latter in the average by  $3 \cdot 10^6$ .

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

## 20. Über Alkylenimin-Derivate.

5. Mitteilung.<sup>1)</sup>

### Synthese einiger 3-Aryl-3-oxy-piperidine

von **B. M. Iselin** und **K. Hoffmann**.

(12. XII. 53.)

Die Reaktion von N-Alkyl-2-piperidon und von N-Alkyl-4-piperidon mit Arylmagnesiumhalogeniden ist von *Lee et al.*<sup>2)3)</sup> eingehend untersucht worden. Es wurde gezeigt, dass aus ersteren beim Umsetzen mit Phenylmagnesiumbromid durch eine spontane Dehydrierung des tertiären Carbinols N-Alkyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin gebildet wird, während aus letzterem das erwartete N-Alkyl-4-phenyl-4-oxy-piperidin entsteht. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über in 3-Stellung disubstituierte Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate<sup>4)</sup> interessierten uns 3-Aryl-3-oxy-piperidine im Hinblick auf ihre mögliche pharmakologische Wirksamkeit, da sie als ringgeschlossene  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxyäthylamine aufgefasst und mit Verbindungen vom Typus des Ephedrins verglichen werden können.

Als einziger Vertreter dieser Substanzklasse ist das N-Methyl-3-phenyl-3-oxy-piperidin beschrieben worden<sup>5)</sup>. Im Bestreben, ein am Stickstoff nicht substituiertes Derivat zu synthetisieren, versuchten

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung: *Helv.* **36**, 1815 (1953).

<sup>2)</sup> *J. Lee, A. Ziering, S. D. Heineman & L. Berger, J. Org. Chem.* **12**, 885 (1947).

<sup>3)</sup> *A. Ziering, L. Berger, S. D. Heineman & J. Lee, J. Org. Chem.* **12**, 894 (1947).

<sup>4)</sup> *E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, Helv.* **35**, 1235 (1952).

<sup>5)</sup> *S. M. McElvain & J. F. Voza, Am. Soc.* **71**, 896 (1949).