

## Synthesen mit Methallylchlorid (= 1-Chlor-2-methylpropen-(2))

Von E. PROFFT und H. OBERENDER

Mit 9 Abbildungen

### Inhaltsübersicht

Es wird über Synthesen mit 1-Chlor-2-methylpropen-(2) berichtet, speziell über tertiäre N-Methallylamine, Halogenierungsprodukte hiervon, Reaktionen dieser und über Ketobasen der N-[(2-Methyl-3-cyano)-propyl]-amine vom Falicain-Typus. Diese wirken wesentlich stärker als Cocain. Eine neue Reihe von Diaminen wird beschrieben.

CH<sub>3</sub>  
|

1-Chlor-2-methylpropen-(2) oder  $\beta$ -Methallylchlorid,  $\text{ClCH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$ , wichtige Ausgangssubstanz für die Gewinnung von organisch-chemischen Zwischenverbindungen ist ein technisches Großprodukt, das durch substituierende Chlorierung von Isobutylen in flüssiger oder Gasphase gewonnen wird. Während sich in ersterem Falle die bei der Reaktion freiwerdende Salzsäure zusätzlich an Isobutylen bzw. an primär entstandenes Methallylchlorid unter Bildung von tert. Butylchlorid ( $\sim 32\%$  bei  $-40^\circ\text{C}$ ) und Dichlorisobutan ( $\sim 14\%$  bei  $-40^\circ$ ) addiert, treten diese Reaktionen beim Arbeiten in der Gasphase fast völlig in den Hintergrund: Methallylchlorid wird in 83,4proz. Ausbeute erhalten<sup>1)2)</sup>.

Wenn auch Methallylchlorid im Schatten des Allylchlorids steht, so hat es doch vielfache Anwendungsmöglichkeiten gefunden. So entdeckten BRIEJER<sup>3)</sup> und HYMAS<sup>4)</sup> seine Brauchbarkeit als Insekticid, RICHARDSON und CASANGES<sup>5)</sup> führten toxikologische Studien durch, und HAHN<sup>6)</sup> und MAXWELL<sup>7)</sup> verwendeten es zur Darstellung von Zelluloseäthern.

1) M. SCHESCHUKOW, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 1869 R (1883).

2) J. BURGIN, W. ENGS, H. P. A. GROLL u. G. HEARNE, Ind. Engng. Chem. **31**, 1413 (1939).

3) C. J. BRIEJER, Nature **141**, 1099 (1938).

4) F. C. HYMAS, Food, London **9**, 254 (1940).

5) H. H. RICHARDSON u. A. H. CASANGES, J. exon. Entomol. **34**, 664 (1942).

6) E. I. du Pont de Nemours & Co., Amer. P. 2082797 (1932).

7) E. I. du Pont de Nemours & Co., Amer. P. 2134086.

Weiterhin ist Methallylchlorid Ausgangssubstanz einer größeren Zahl technischer Synthesen, beispielsweise zur Gewinnung von Isobutyraldehyd, Isobuttersäure,  $\beta$ -Methylglycerin, Isobutenoxid, Isobutenglykol und Isobutanol<sup>8)</sup>. Schließlich ist auf die vielen Veröffentlichungen und Patente zu verweisen, die die Verwendung von Methallylchlorid als Copolymerisationsmittel in der Kunststoffchemie beschreiben.

Diese Arbeit hatte das Studium der Reaktivität von Methallylchlorid zum Ziel. Besonders interessierte die Synthese tertiärer N-Methallylamine durch Umsetzung mit potentiell pharmakologisch wirksamen Aminen. Diese sollten mit Halogenen und Halogenwasserstoffen zu Aminoalkylmono- und Aminoalkyldihalogeniden additiv halogeniert werden. Weiterhin wurde die Reaktivität der erhaltenen Aminoalkylhalogenide untersucht und durch Substitutionsreaktionen Verbindungen mit möglicher biologischer Aktivität dargestellt.

Für die von uns durchgeführten Untersuchungen wurde ein Methallylchlorid verwendet, das im VEB Leuna-Werke „Walter Ulbricht“, Leuna, in technischem Maßstabe durch Chlorierung von Isobutylen erzeugt wird. Für die Überlassung dieses sagen wir Herrn Dr. ANDREAS unseren besten Dank.

Die Reinheitsprüfung erfolgte gaschromatographisch. Herrn Prof. Dr. W. LAUTSCH und Herrn W. HOFFMEISTER sei für die Unterstützung bei der Analyse herzlich gedankt.

Kennwerte der Apparatur: Säulenlänge: 2 m; Säulenfüllung: Polyäthylenglykol; Temperatur: 140 °C; Trägergas: Wasserstoff (3 l/h); Papiervorschub; 0,33 cm/Min. Als Detektor wurde eine Wärmeleitzelle verwendet, als Anzeigergerät der 2 mV-Kompensationsbandschreiber des VEB „Karl Marx“ Magdeburg.

Dabei konnten vier Komponenten nachgewiesen werden, die bei einer Retentionszeit von 61, 82, 226 und 276 sec im Chromatogramm erschienen (Abb. 1). Sie wurden als  $\beta,\beta$ -Dimethylvinylchlorid (4%), Methallylchlorid (81%) und 1,2-Dichlorisobutan (12%) identifiziert. Komponente vier ist wahrscheinlich Dichlorisobutan (3%).

Wie Abb. 2 zeigt, konnte bei Verwendung von Hochvakuumfett an Stelle von Polyäthylenglykol als Säulenfüllung keine Trennung von Methallylchlorid und  $\beta,\beta$ -Dimethylvinylchlorid erreicht werden.

Durch fraktionierte Destillation gelang die Trennung des Rohprodukts in die beiden Hauptfraktionen Methallylchlorid und 1,2-Dichlorisobutan (Abb. 4). Es wurde eine Kolonne von 7 Böden verwendet. Das auf diese Weise erhaltene Methallylchlorid konnte auf Grund seiner hohen Reinheit weiteren Umsetzungen zugeführt werden (Abb. 3).

<sup>8)</sup> F. ASINGER, Chemie und Technologie der Monoolefine, Akademie-Verlag Berlin, S. 462 (1957).

TAMELE und Mitarb.<sup>9)</sup> haben bereits  $\beta, \beta$ -Dimethylvinylchlorid in Mengen von  $\sim 4\%$  in handelsüblichem Methallylchlorid gefunden. (Es wird übrigens mit 80proz. Schwefelsäure und 87proz. Ausbeute in Methallylchlorid umge-

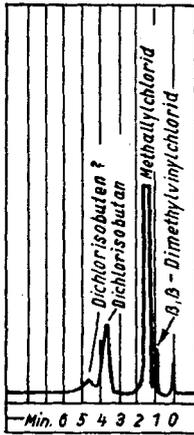


Abb. 1

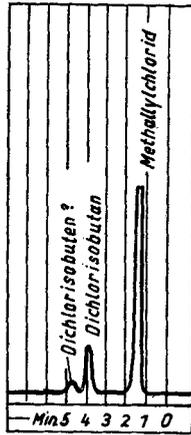


Abb. 2

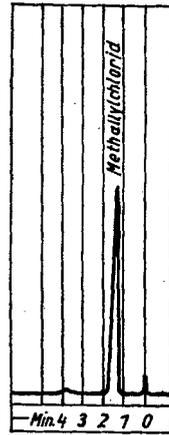


Abb. 3

lagert.) Für Synthesen mit letzterem ist jedoch die aufwendige Abtrennung des Isomeren nicht erforderlich, da sich das relativ inaktive Chlor an der C=C-Doppelbindung im  $\beta, \beta$ -Dimethylvinylchlorid unter üblichen Bedingungen nicht substituieren läßt. Es kann folglich nach Beendigung der Umsetzung zumeist destillativ unverändert abgetrennt werden.

Ungesättigte tertiäre Amine mit isolierter C=C-Doppelbindung sind im Gegensatz zu konjugiert ungesättigten Aminen, besonders vinyl- und styryl-substituierten Heterocyclen und  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Aminen (Enamine), bislang nur wenig bearbeitet worden. Dies ist um so bemerkenswerter, als beispielsweise im Piperidinring substituierte N-Allylpiperidine als ganglienblockierende und blutdrucksenkende Mittel pharmakologisch wirksam sind<sup>10)</sup>, und gab Anlaß, Synthese und Reaktivität der N-Methallylamine näher zu untersuchen.

Die als Ausgangssubstanzen für weitere Umsetzungen benötigten N-Methallylamine wurden durch direkte Einwirkung von Methallylchlorid auf die

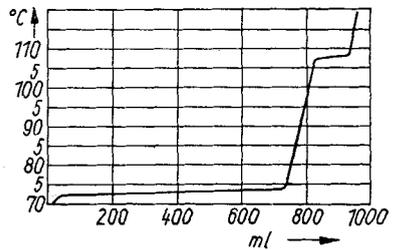
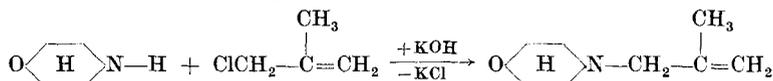


Abb. 4

<sup>9)</sup> M. TAMELE, C. J. OTT, K. E. MARPLE u. G. HEARNE, Ind. Engng. Chem. **33**, 115 (1941).

<sup>10)</sup> Österr. P. 207844.

betreffenden Amine in sehr guter Ausbeute erhalten:



Der bei der Reaktion entstehende Chlorwasserstoff kann durch überschüssiges Amin, Soda, CaO oder KOH gebunden werden. Die besten Ausbeuten wurden mit 40–50proz. KOH als Kondensationsmittel bei 100 °C unter intensivem Rühren mit einem geringen Überschuß an Methallylchlorid erzielt. Unter diesen Bedingungen treten die als Konkurrenzreaktionen mögliche Solvolyse des Methallylchlorids und die Isomerisierung der C=C-Doppelbindung zurück.

Von den von uns synthetisierten N-Methallylaminen werden in der Literatur N-Methallylmorpholin, N-Methallylpiperidin und N,N'-Dimethallylpiperazin beschrieben<sup>11)12)</sup>. Über Umsetzungen dieser ist jedoch bis auf ihre Hydrierung<sup>11)</sup> und bis auf Polymerisationsversuche der quarternären Ammoniumsalze<sup>12)</sup> nichts bekannt geworden.

Die synthetisierten N-Methallylamine sind beständige, farblose, z. T. angenehm riechende Flüssigkeiten, die bei Normaldruck unzersetzt destillierbar sind.

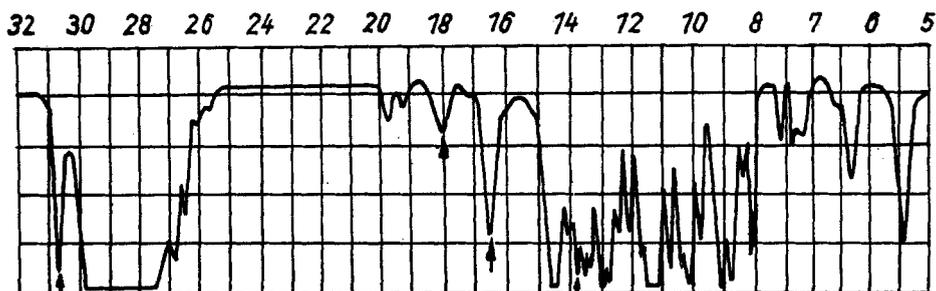


Abb. 5. N-Methallylmorpholin

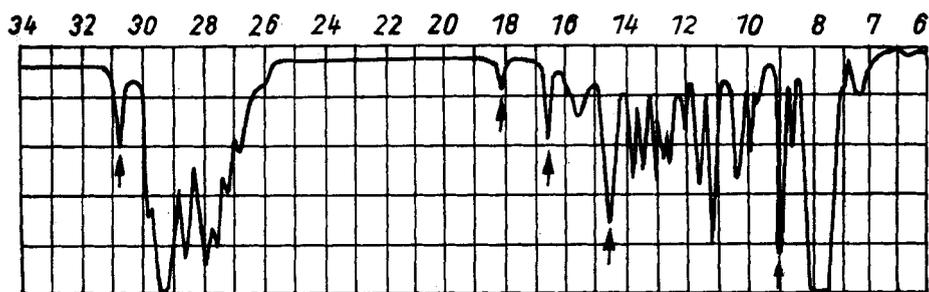


Abb. 6. N-Methallylpiperidin (in CCl<sub>4</sub> 1:4)

<sup>11)</sup> T. J. KING, J. chem. Soc. [London] 1951, 898:

<sup>12)</sup> G. B. BUTLER u. R. L. BUNCH, J. Amer. chem. Soc. 71, 3120 (1949).

Im IR-Spektrum zeigen N-Methallylamine die charakteristischen Absorptionsbanden asymmetrisch disubstituierter Äthylene (Abb. 5 und 6); Herrn Dr. habil. K. DOERFFEL, Institut für Analytische Chemie (Direktor: Prof. Dr. R. GEYER), sei für die Aufnahme der IR-Spektren gedankt.

Von besonderem Wert zum Nachweis der Struktur  $R_1R_2C=CH_2$  erwiesen sich<sup>13)</sup>:

a) Die C=C-Valenzschwingung der Gruppierung  $>C=CH_2$  bei  $1655\text{ cm}^{-1}$ . Diese Bande leistet zur Erkennung einer C=C-Doppelbindung sehr gute Dienste. Weiterhin ist sie ein wertvolles Hilfsmittel zur Unterscheidung  $\alpha,\beta$ - und  $\beta,\gamma$ -ungesättigter Amine. LEONARD<sup>14)</sup> konnte zeigen, daß Salzbildung bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aminen eine Bandenverschiebung nach höheren Frequenzen um  $20\text{--}50\text{ cm}^{-1}$  zur Folge hat, während die Salze  $\beta,\gamma$ -ungesättigter Amine bei der gleichen Frequenz wie die freien Amine absorbieren.

b) Die =CH-Valenzschwingung der Gruppierung  $>C=CH_2$  bei  $3076\text{ cm}^{-1}$ . Da die Lage dieser Bande von der Art der nicht unmittelbar mit dem benachbarten C-Atom verknüpften Substituenten unabhängig ist, stellt sie ein besonders wertvolles Hilfsmittel zur Erkennung der C=C-Doppelbindung dar.

c) Die =CH-Waggingschwingungen bei  $902\text{ cm}^{-1}$  und  $1800\text{ cm}^{-1}$ . Diese Banden sind ein sicherer Beweis für das Vorliegen der Gruppierung  $R_1R_2C=CH_2$ . Es sei bereits an dieser Stelle darauf verwiesen, daß das Fehlen der Bande bei  $1800\text{ cm}^{-1}$  die Abwesenheit einer Vinylgruppe im Molekül eindeutig beweist.

#### Additionsreaktionen der N-Methallylamine

Aminoalkylhalogenide haben als Ausgangs- und Zwischenprodukte verschiedenartiger Synthesen, besonders auf dem Arzneimittelgebiet, große Bedeutung (z. B. Plasmochin oder Atebrin). Sie werden vornehmlich gewonnen:

a) durch Umsetzung von Aminoalkoholen mit Halogenwasserstoffsäuren<sup>15)</sup>, Schwefel- und Phosphorhalogeniden<sup>16)17)</sup>;

b) durch partielle Aminierung nicht geminaler Dihalogenalkane<sup>18)</sup>;

c) durch Spaltung von Aminoalkyläthern mit Halogenwasserstoffsäuren<sup>19)</sup>.

<sup>13)</sup> L. J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Verlag von Dr. Dietrich Steinkopf, Darmstadt, 1955.

<sup>14)</sup> N. J. LEONARD u. V. W. GASH, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2781 (1954).

<sup>15)</sup> L. H. AMUNDSEN u. K. W. KRANTZ, J. Amer. chem. Soc. **63**, 305 (1941).

<sup>16)</sup> J. P. MASON u. H. W. BLOCK, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1443 (1940).

<sup>17)</sup> T. BANY, Acta polon. pharmac. **12**, 223 (1955).

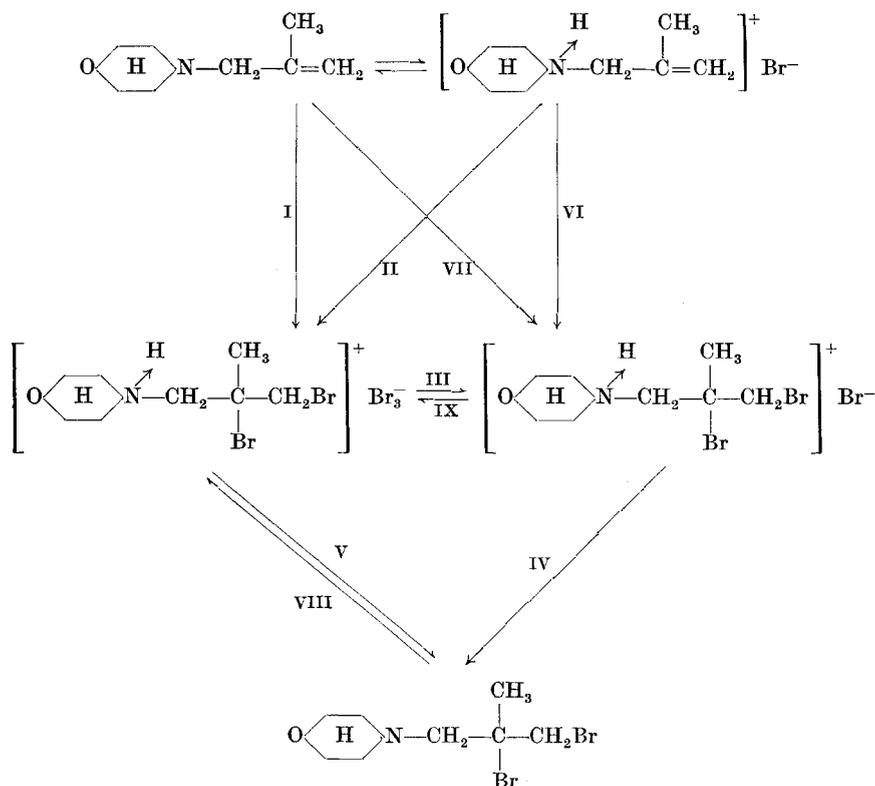
<sup>18)</sup> A. MARXER, Helv. chim. Acta **24**, 209 E (1941).

<sup>19)</sup> S. GABRIEL u. R. STELZNER, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2389 (1896).

Ein Nachteil besteht u. a. darin, daß die Synthesen z. T. über mehrere Stufen verlaufen bzw. aufwendig sind. Es sollte daher die Gewinnungsmöglichkeit von Aminoalkylhalogeniden in einer Stufe aus den nach Vorstehendem leicht zugänglichen N-Methallylaminen geprüft werden.

### 1. Addition von Brom

Nachdem qualitative Untersuchungen gezeigt hatten, daß N-Methallylamine Bromlösungen entfärben, wurde diese Reaktion durch Bestimmung der Jodzahl über die Bromaddition nach KAUFMANN quantitativ verfolgt. Dabei ergab sich, daß bei Ansätzen von 0,5 g bis 5 g Amin bereits nach 5–15 Minuten die zur Absättigung der C=C-Doppelbindung berechnete Brommenge aufgenommen worden war. Im präparativen Maßstab konnten auf diese Weise, ausgehend von den freien tertiären Aminen, in Eisessig orange gefärbte, kristalline Produkte in sehr guter Ausbeute erhalten werden (I). Die in die Reaktion eingehende HBr bildet sich dabei offensichtlich durch Umsetzung von freiem Brom mit dem Lösungsmittel unter katalytischer Wirkung des Perbromids bzw. durch direkte Umsetzung der Perbromide



mit Eisessig. Die gleichen Substanzen wurden auch aus den Hydrobromiden der N-Methallylamine und Brom gewonnen (II). Ihre Analyse, das Fehlen der Absorption der C=C-Doppelbindung im IR-Spektrum und die Bestimmung des aktiven Broms durch Titration mit Thiosulfat wiesen sie als Perbromide der gesuchten N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-amine aus (s. Formel S. 230).

Sie sind in polaren Lösungsmitteln z. T. lösliche Verbindungen, die beim Stehen an der Luft einen Teil ihres aktiven Broms verlieren (III). Aus Eisessig konnten sie unverändert umkristallisiert werden. Dagegen wurden aus Äthanol die Hydrobromide der N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-amine als farblose Kristalle erhalten (III). Als beste Methode zur Darstellung der Dibromalkylaminhydrobromide aus den Perbromiden erwies sich jedoch kurzes Erwärmen der Perbromide in Aceton (III). Dabei gingen die Perbromide zunächst in Lösung, und nach einiger Zeit schieden sich unter Bildung von Bromaceton und Entfärben der Lösung die Hydrobromide sehr rein aus.

Die Überführung der Dibromalkylaminhydrobromide in die freien Basen gelang ohne nennenswerte Nebenreaktion durch Alkalisieren mit der berechneten Menge NaOH bzw. Soda in wäßriger Lösung (IV).

Auch aus der wäßrigen Lösung der Perbromide konnten die freien Amine mit NaOH isoliert werden (V). Infolge der geringen Wasserlöslichkeit der Perbromide ist jedoch dieser Weg unvorteilhafter. Vakuumdestillation bei 0,1–1 mm Hg lieferte die N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)-propyl]-amine sehr rein als farblose, schwere Öle, die im Kühlschrank z. T. erstarrten.

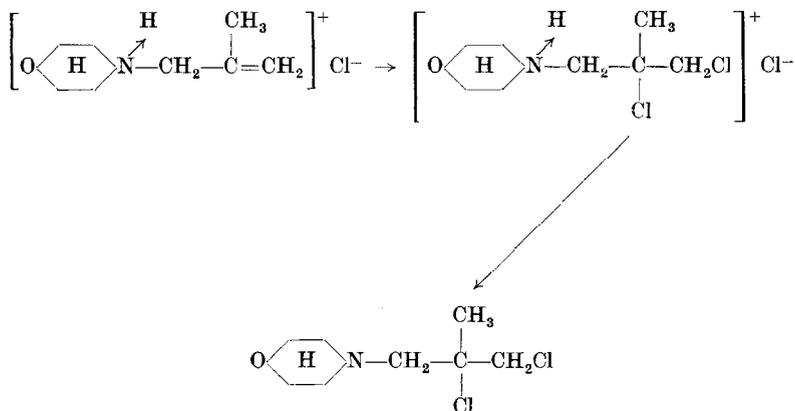
Der sehr hohe Bromverbrauch (3 Mol pro Mol Olefin) bei der Synthese der Dibromalkylamine über die Perbromide gab Anlaß zu Untersuchungen mit dem Ziel, die Bildung dieser Produkte zu umgehen. Das gelang schließlich, indem als Ausgangssubstanzen nicht die freien Amine, sondern ihre Hydrobromide eingesetzt wurden und mit etwas mehr als der zur Absättigung der C=C-Doppelbindung benötigten Menge Brom gearbeitet wurde (VI). Als Lösungsmittel für diese Umsetzung bewährte sich besonders Methanol, da es die eingesetzten Hydrobromide gut löst und bei Zimmertemperatur nicht nennenswert mit Brom reagiert. Diese Methode erlaubte es, die gesuchten N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-aminhydrobromide in ausgezeichneter Ausbeute zu synthetisieren.

Die Dibromalkylaminhydrobromide konnten auch aus den freien N-Methallylaminen mit einem größeren Bromüberschuß in Äthanol dargestellt werden (VII).

Die Dibromalkylamine und ihre Hydrobromide ließen sich mit Brom in Eisessig wieder in Perbromide überführen (VIII) (IX).

## 2. Addition von Chlor

Auf die Durchführung der additiven Chlorierung der freien N-Methallylamine in Methanol mußte infolge der Aggressivität des freien Chlors gegenüber dem Lösungsmittel von vornherein verzichtet werden. Auch die Umsetzung der Amine in  $\text{CCl}_4$  oder  $\text{CHCl}_3$  verlief unbefriedigend. Sehr gute Ergebnisse wurden indessen durch Einleiten der berechneten Menge Chlor in die Suspension der Hydrochloride der N-Methallylamine in Chloroform bei  $0^\circ\text{C}$  erzielt. Die nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallin anfallenden N-[(2-Methyl-2,3-dichlor)propyl]-aminhydrochloride ließen sich glatt in die freien Dichloralkylamine überführen:



Die dargestellten N-[(2-Methyl-2,3-dichlor)propyl]-amine sind farblose, ölige Flüssigkeiten, die ohne Zersetzung längere Zeit bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden können. Selbst von heißem Wasser und verdünnten Alkalien werden sie nur langsam angegriffen. Diese relative Inaktivität, besonders des tertiären Chlors, ist bemerkenswert und wurde bereits von H. C. BROWN und Mitarb.<sup>20)</sup> an 1,2-Dichlorverbindungen näher untersucht. Die genannten Autoren fanden, daß in 1,2-Dihalogenalkanen die Reaktivität der Halogene gegenüber den Monohalogenverbindungen bei  $\text{S}_\text{N}1$  und  $\text{S}_\text{N}2$  Reaktionen bedeutend herabgesetzt ist.

## 3. Addition von Bromwasserstoff

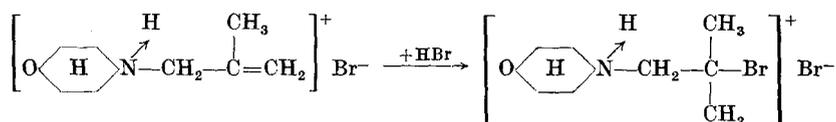
Infolge seiner höheren Reaktivität gegenüber  $\text{HCl}$  bei Additionsreaktionen wurde zunächst die Einwirkung von  $\text{HBr}$  auf N-Methallylamine untersucht. Hierbei war von vornherein in Rechnung zu stellen, daß die Amine primär mit Bromwasserstoff unter Salzbildung reagieren, so daß auf

<sup>20)</sup> H. C. BROWN, M. S. KHARASCH u. T. H. CHAO, J. Amer. chem. Soc. **62**, 3438 (Anm.14) (1940).

Arbeiten in unverdünnter flüssiger Phase verzichtet werden mußte. Aus ähnlichen Gründen führten auch Umsetzungen in unpolaren Lösungsmitteln nicht zum Erfolg, da die primär ausgefallenen Hydrobromide der Weiterreaktion in homogener Phase entzogen wurden. Auch die Versuche, Bromwasserstoff an N-Methallylaminhydrobromide in der Schmelze bei 200 °C zu addieren, erbrachten nicht die erstrebten Verbindungen.

Sehr gute Ergebnisse konnten jedoch durch Umsetzung der N-Methallylamine mit 66proz. Bromwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur erzielt werden.

Nach ein bis zwei Wochen fielen die gesuchten N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-amine nach Abdestillieren von HBr im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol sehr rein und in ausgezeichneter Ausbeute an:



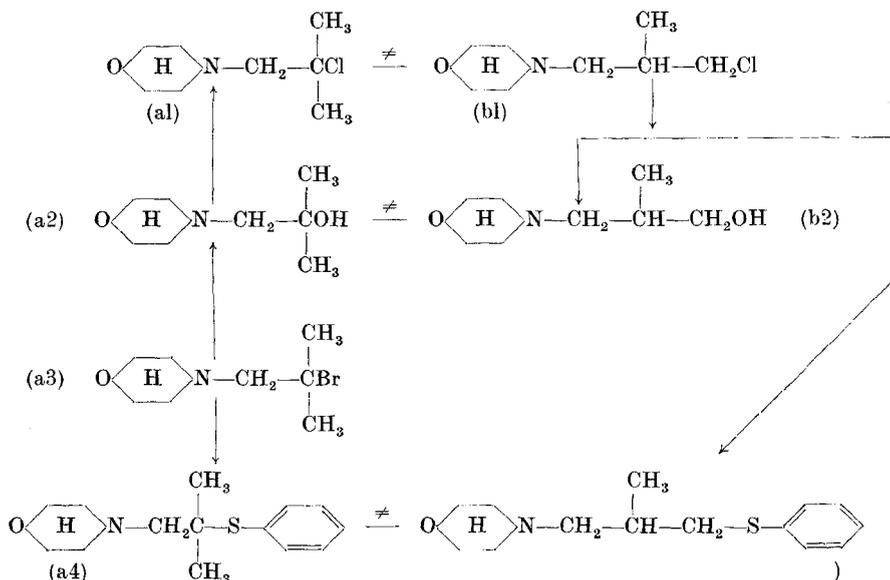
Die unter den angegebenen Bedingungen offensichtlich über einen ionischen Mechanismus ablaufende MARKOWNIKOW-Addition bedurfte keiner zusätzlichen Katalyse durch LEWIS-Säuren. Auch Druck- und Temperaturerhöhung waren nicht erforderlich.

Die Überführung der Hydrobromide in die freien Basen war nur unter Einhaltung besonderer Vorsichtsmaßnahmen möglich, da das tertiäre Bromatom der N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-amine sehr leicht der Hydrolyse unterworfen ist. Durch Alkalisieren der ätherischen Suspension des fein pulverisierten Hydrobromids (Prüfsieb 0,25) konnte das Aminoäthylbromid ohne nennenswerte Solvolyse erhalten werden.

Der Konstitutionsbeweis für die dargestellten N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-amine (a3) wurde nach gelungener Synthese der isomeren N-[(2-Methyl-2-chlor)propyl]-amine (b1) — siehe weiter unten — wie folgt geführt (s. Formel S. 234 oben).

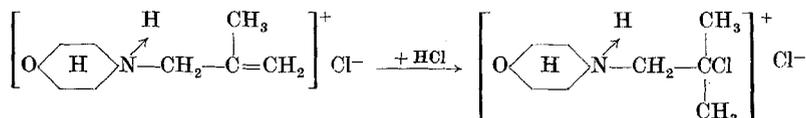
Die nach verschiedenen Synthesen dargestellten Isomeren a1—b1, a2—b2 und a4—b3 waren nicht identisch. Da die Konstitution von b1 eindeutig gesichert ist (siehe S. 235), müssen die durch Addition von HBr- an N-Methallylamine erhaltenen Aminoalkylbromide die Struktur a3 besitzen.

Bei der HBr-Addition an N-Methallylamine konnte kein Anti-MARKOWNIKOW-Produkt isoliert werden. Auch alle Versuche, in wäßriger Lösung oder in Chloroform durch UV-Belichtung und Zusatz von Peroxiden eine radikalische Addition nach KHARASCH zu erzwingen, führten nicht zum Ziel.



#### 4. Addition von Chlorwasserstoff

Obwohl es P. OFNER<sup>21)</sup>, nach einer 1956 veröffentlichten Arbeit, nicht gelang, HCl an N-Allylpiperidin zu addieren, ermutigte die in ausgezeichneter Ausbeute verlaufende HBr-Addition an N-Methallylmorpholin dazu, auch die Anlagerung von HCl an diese Verbindung zu untersuchen. Dabei wurde gefunden, daß bei kontinuierlichem Sättigen einer salzsauren N-Methallylmorpholinhydrochloridlösung mit HCl bei 0 °C und einer Reaktionszeit von mehreren Wochen N-[(2,2-Dimethyl-2-chlor)äthyl]-morpholin in guter Ausbeute entstand:



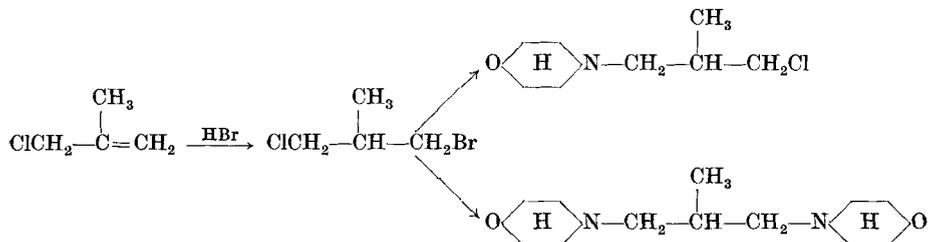
Unter den für die Darstellung von N-[(2,2-Dimethyl-2-chlor)äthyl]-morpholin angegebenen Reaktionsbedingungen führte die HCl-Addition an N-Allylmorpholin nicht zum Ziel. Dieser Unterschied im reaktiven Verhalten so verwandter Verbindungen wie N-Allylmorpholin und N-Methallylmorpholin ist bemerkenswert.

#### Synthese von N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-aminen

Da die Darstellung von N-[(2-Methyl-3-brom)propyl]-aminen durch KHARASCH-Addition von HBr an N-Methallylamine nicht gelang, wurde zur

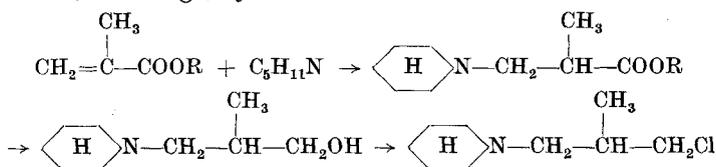
<sup>21)</sup> P. OFNER, J. chem. Soc. (London) 1951, 1800.

Synthese dieser Verbindungen ein anderer Weg beschriften. Dazu wurde zunächst HBr an Methallylchlorid nach KHARASCH addiert und das in ausgezeichneter Ausbeute anfallende 1-Brom-2-methyl-3-chlorpropan partiell mit sekundären Aminen umgesetzt. Als Nebenprodukte fielen hierbei 1,3-Diamino-2-methylpropane an. Durch Wahl einer bestimmten Temperatur und einer optimalen Konzentration der benzolischen Aminlösung konnte jedoch ihre Bildung weitestgehend zurückgedrängt werden:



Die Aminopropylchloride sind farblose Flüssigkeiten, die aus den Hydrochloriden mit Alkalien freigesetzt werden können.

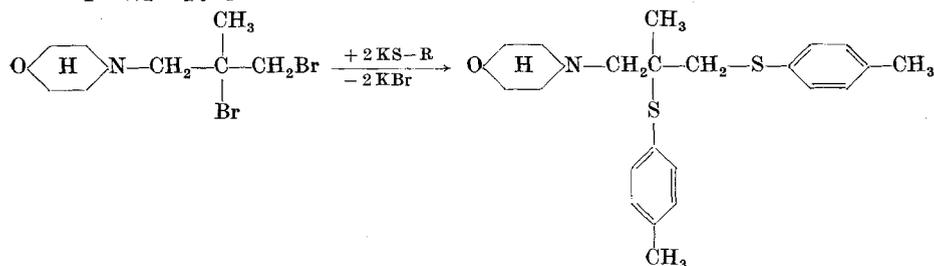
Das auf gleiche Weise dargestellte N-[(2-Methyl-3-chlor)-propyl]-piperidin wurde bereits von R. M. JACOB und J. G. ROBERT<sup>22)</sup> in einer Mehrstufenreaktion, wie folgt, synthetisiert:



Beide Verbindungen sind identisch.

### 5. N-[(2-Methyl-2,3-bis(arylmercapto))-propyl]amine

Mit Alkalithiophenolaten reagieren N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)propyl]amine in absolutem Äthanol unter Bildung von N-[(2-Methyl-2,3-bis(arylmercapto))propyl]-aminen:



Die Hydrohalogenide reagieren in gleicher Weise.

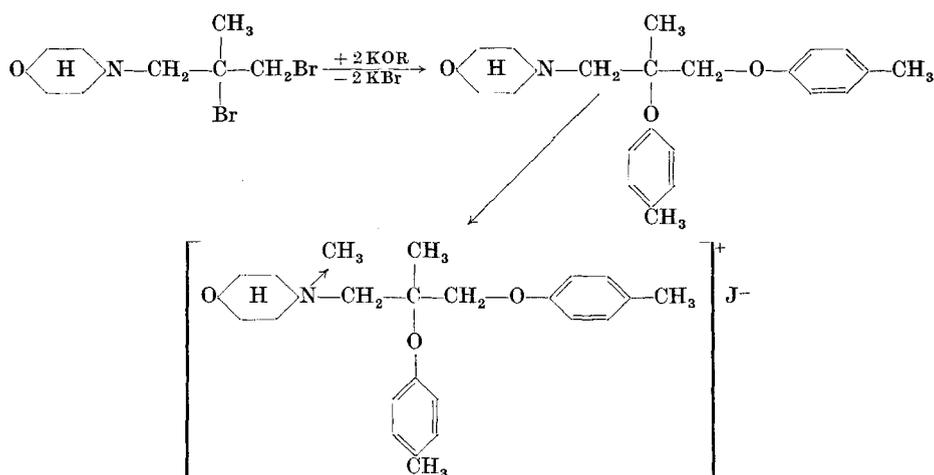
<sup>22)</sup> Soc. des Usines Chimiques Rhone-Poulenc, Amer. P. 2 837 518 (1958).

Im Falle der Darstellung von N-[(2-Methyl-2,3-bis(phenylmercapto)propyl]-morpholin aus N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholin und Kaliumthiophenolat in Äthanol bei 80 °C wurden als Nebenprodukte N-Methylmorpholin und Diphenyldisulfid erhalten. Die Bildung dieser Verbindungen ist, nach PRELOG und Mitarb.<sup>23)</sup>, wahrscheinlich so zu erklären, daß in sehr reaktionsfähigen Halogenderivaten bei Anwendung eines Mercaptanüberschusses das Halogen durch Wasserstoff substituiert werden kann und das Mercaptan in das Disulfid übergeht.

Die N-[(2-Methyl-2,3-bis(arylmercapto))propyl]-amine stellen nach Destillation bei 10<sup>-2</sup> bis 10<sup>-3</sup> mm Hg gelbe, hochviskose Öle dar, die sich nach längerem Stehen dunkel färben. Ihre in Wasser schwer löslichen Hydrohalogenide werden als farblose, kristalline Produkte durch Umkristallisation aus Essigester gewonnen.

### N-[(2-Methyl-2,3-bis(aryloxy))propyl]-amine

Durch Verätherung der N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)propyl]-amine mit Alkaliphenolaten in absolutem Äthanol bei ~ 70 °C werden sie erhalten nach:



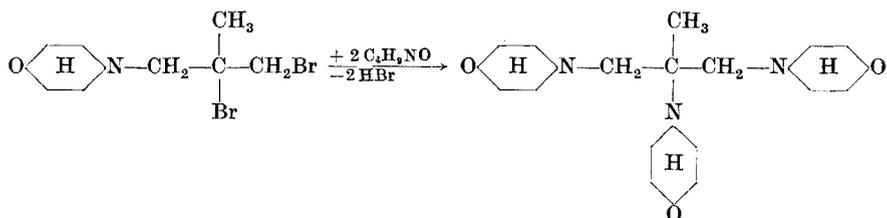
Durch Destillation bei 10<sup>-2</sup> bis 10<sup>-3</sup> mm Hg bzw. Ausfrieren aus ihrer ätherischen Lösung wurden die Aminoäther als farblose Kristalle erhalten.

### 1,2,3-Triamino-2-methylpropane

N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)propyl]-amine reagieren mit cyclischen sekundären Aminen wie Piperidin und Morpholin in Gegenwart von KOH bzw. überschüssigem Amin als Kondensationsmittel unter Bildung von

<sup>23)</sup> V. PRELOG u. Mitarb., Helv. chim. Acta 27, 1210 (Anm.) (1944).

1, 2, 3-Triamino-2-methylpropanen:

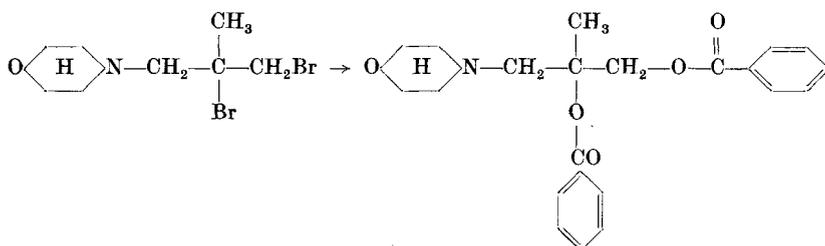


die z. T. hochviskose Öle, z. T. feste weiße Substanzen sind.

Es ist bemerkenswert, daß bei den zuletzt beschriebenen Umsetzungen auch das tertiäre Bromatom der N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-amine bei Einwirkung so protonenaktiver Agentien wie  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$  und  $\text{R}_2\text{NH}$  substituiert werden konnte.

**N-[(2-Methyl-2,3-dihydroxy)propyl]-morpholin-dibenzoyl-ester**

Die Veresterung der N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)propyl]-amine wurde am Beispiel der Umsetzung von N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)-propyl]-morpholin mit Natriumbenzoat untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Reaktion bei  $80^\circ\text{C}$  in absolutem Äthanol fast quantitativ abließ:

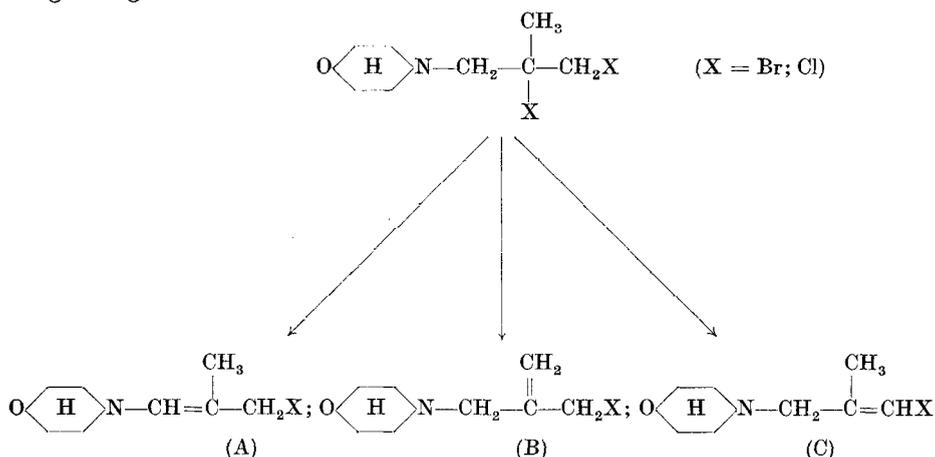


Der sehr viskose, angenehm riechende Ester ließ sich bei 1 mm Hg unzersetzt destillieren.

**Unter HCl-Eliminierung verlaufende Umsetzungen**

Bei Versuchen, an den Dihalogenalkylaminen mit KCN Dinitrile und mit  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  Diäther darzustellen, wurden nicht die erwarteten Substanzen erhalten. Auch die Rückgewinnung der Ausgangssubstanzen gelang nicht. Dagegen konnten destillativ einheitliche Substanzen isoliert werden, wobei die Umsetzungen der Dibromalkylamine mit KCN bzw. mit  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  in absolutem Äthanol die gleichen Endprodukte erbrachten. Das gleiche war mit Dichloralkylaminen der Fall.

Die Reaktion ließ sich nur deuten, wenn Halogenwasserstoff-Eliminierung erfolgte:



Wie das Reaktionsschema zeigt, konnte bei HX-Eliminierung aus N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)propyl]-morpholin rein formal die Abspaltung eines Protons am C-Atom 1 und 3 nach SAYZEW bzw. an der Methylgruppe nach HOFMANN erwartet werden. Auf Grund des -I-Effektes des am C-Atom 3 gebundenen Halogens sollte jedoch der am gleichen Kohlenstoff gebundene Wasserstoff besonders leicht abspaltbar sein. Dies wurde experimentell voll bestätigt. Der Beweis für die Bildung von C wurde wie folgt erbracht:

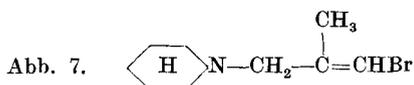
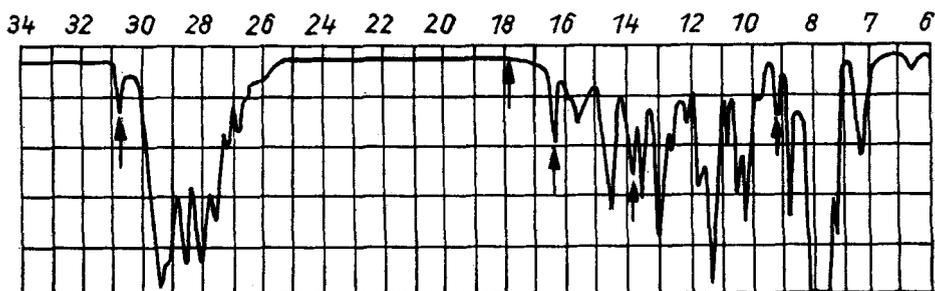
a) Die dargestellten Verbindungen zeigten nicht die gesteigerte Reaktivität der Allylhalogenide (A und B), sondern die den Vinylhalogeniden eigene Reaktionsträgheit (C). So ließ sich das Halogenatom unter üblichen Bedingungen nicht durch KCN substituieren. Desgleichen konnte durch Kochen mit Piperidin keine Umsetzung erzwungen werden, und selbst nach 20stündigem Erhitzen mit 20proz. KOH wurden die Ausgangssubstanzen unverändert zurückgewonnen.

b) Die dargestellten Verbindungen zeigten keinen Enamincharakter (A). Sie konnten weder durch Säuren noch durch Alkalien gespalten werden.

c) Zur Erhärtung der aus dem reaktiven Verhalten gewonnenen Erkenntnisse wurden die IR-Spektren der dargestellten Verbindungen aufgenommen (Abb. 7).

Die Abwesenheit der für die Gruppierung  $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$  charakteristischen Absorptionsbande bei  $1800\text{ cm}^{-1}$  (=CH-Rockingschwingung) spricht eindeutig gegen das Vorliegen der Struktur B. Demgegenüber kann die zur Erkennung der  $\text{CH}_3$ -Gruppe besonders wertvolle symmetrische  $\text{CH}_3$ -Deformationsschwingung bei  $1377\text{ cm}^{-1}$  nur den Verbindungen vom Typ A und C

zugeschrieben werden. Da die für  $\alpha, \beta$ - und  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Amine charakteristische Absorptionsbande bei  $1640 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung) durch Salzbildung keine Verschiebung erfuhr, muß das Vorliegen der Struktur A ebenfalls ausgeschlossen werden.

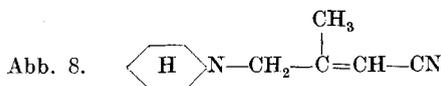
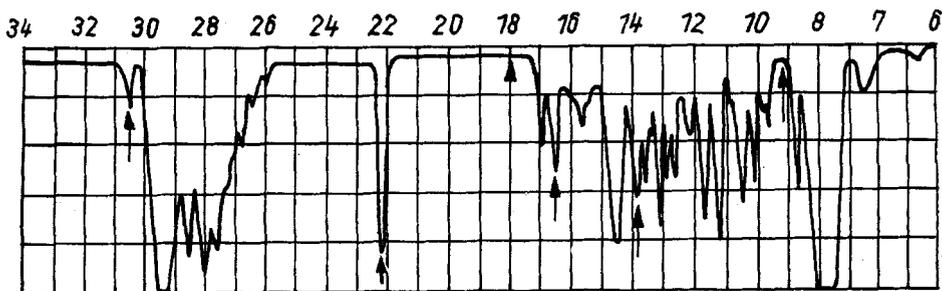


Die gefundenen Banden lassen sich jedoch gut den Verbindungen vom Typ C zuordnen.

In sehr guter Ausbeute sind die Aminovinylhalogenide durch Umsetzung der N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)propyl]-amine mit äthanolischer Natriumäthylatlösung darstellbar. Sie sind schwere, ölige Flüssigkeiten und konnten als Pikrate und Hydrohalogenide charakterisiert werden.

#### Substitutionsreaktionen bei gleichzeitiger Eliminierung

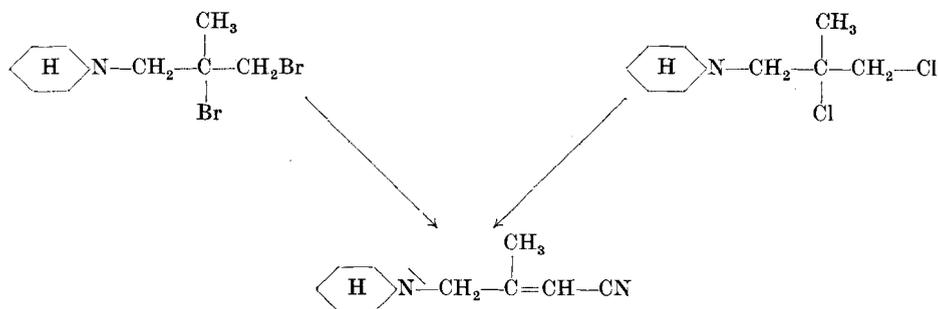
Während die Umsetzungen der N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)-propyl]-amine mit KCN in absolutem Äthanol zu Aminovinylhalogeniden führten, nahm die gleiche Reaktion in wäßrigem Äthanol (50%) einen gänzlich anderen Verlauf. Die nach mehrstündigem Kochen isolierten Verbindungen ent-



hielten kein Halogen, aber viel Stickstoff. Sie entfärbten Bromlösung, was auf eine C=C-Doppelbindung im Molekül hinwies und zeigten keinen Enamincharakter. Im IR-Spektrum (Abb. 8) fehlt die charakteristische Absorptionsbande der Vinylgruppe bei  $902\text{ cm}^{-1}$  und  $1800\text{ cm}^{-1}$  (=CH-Waggingschwingung). (S. z. B. Abb. 5 und 6.)

Dagegen weisen die Banden bei  $1644\text{ cm}^{-1}$  und  $1681\text{ cm}^{-1}$  (C=C-Valenzschwingung) in Übereinstimmung mit der Literatur auf das Vorliegen eines trisubstituierten Olefins hin, das in Konjugation zu einer Mehrfachbindung steht. So fanden SHEPPARD und SUTHERLAND<sup>24</sup>), daß die Gruppierung  $R_1R_2C=CHR_3$  bei  $1670$  bis  $1680\text{ cm}^{-1}$  absorbiert. Diese Bande spaltet jedoch nach RASMUSSEN und BRATTAIN<sup>25</sup>) sowie nach BRADACS und KAHOVEC<sup>26</sup>) bei aliphatischer Konjugation in eine um  $30\text{ cm}^{-1}$  niedrigere Frequenz auf. Gleichzeitig wird Intensitätserhöhung beobachtet.

Als weiteres wertvolles Hilfsmittel zur Bestätigung der auf Grund anderer Befunde postulierten Lage der C=C-Doppelbindung in den dargestellten Verbindungen erwies sich die Nitrilbande bei  $2222\text{ cm}^{-1}$  (—C=N-Valenzschwingung). Während diese Bande in gesättigten aliphatischen Nitrilen bei  $2240$  bis  $2260\text{ cm}^{-1}$  liegt, absorbieren  $\alpha,\beta$ -ungesättigte aliphatische Nitrile nach KITSON und GRIFFITH<sup>27</sup>) bei  $2218$  bis  $2232\text{ cm}^{-1}$ . Hieraus geht hervor, daß die C=C-Doppelbindung in den synthetisierten Substanzen in Konjugation zur —CN-Gruppe stehen muß. Auf Grund der Elementaranalyse, des IR-Spektrums und des reaktiven Verhaltens der dargestellten Verbindungen muß somit die Umsetzung der N-[(2-Methyl-2,3-dihalogen)propyl]-amine mit KCN in wäßrig-äthanolischer Lösung wie folgt ablaufen:



Da die Aminoacrylnitrile unter den genannten Bedingungen nicht aus Aminovinylhalogeniden dargestellt werden konnten, ergibt sich für den Reaktionsmechanismus, daß wahrscheinlich zunächst das primäre Halogen-

<sup>24</sup>) N. SHEPPARD u. G. B. B. M. SUTHERLAND, J. chem. Soc. [London] 1947, 1540.

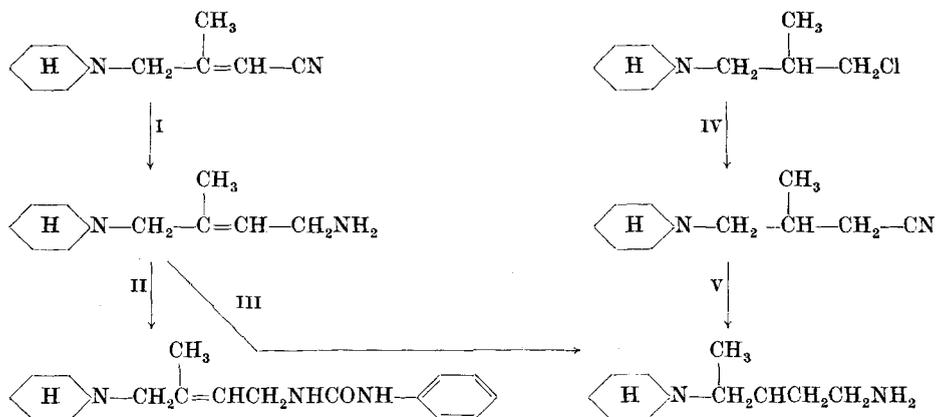
<sup>25</sup>) R. S. RASMUSSEN u. R. R. BRATTAIN, J. chem. Physics 15, 120 (1947).

<sup>26</sup>) K. BRADACS u. L. KAHOVEC, Z. physik. Chem. B 48, 63 (1940).

<sup>27</sup>) R. E. KITSON u. N. E. GRIFFITH, Analytic. Chem. 24, 334 (1952).

atom durch  $-\text{CN}$  substituiert und erst anschließend  $\text{HX}$  eliminiert wird. Wie das Reaktionsschema zeigt, erfolgt die  $\text{HX}$ -Abspaltung in der Weise, daß die  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung in Konjugation zum freien Elektronenpaar am Stickstoff tritt, also das energetisch begünstigte konjugierte System entsteht. Die Aminoacrylnitrile wurden durch Destillation als farblose Flüssigkeiten erhalten, die sich nach längerem Stehen dunkel färben. Sie bilden kristalline Pikrate.

Die Hydrierung von  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-3-cyano)propenyl-(2)}]$ -piperidin mit  $\text{LiAlH}_4$  in Äther führte zu  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-4-amino)butenyl-(2)}]$ -piperidin (I). In Übereinstimmung mit der Literatur blieb unter diesen Bedingungen die  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung erhalten:



Mit Phenylisocyanat reagiert  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-4-amino)butenyl-(2)}]$ -piperidin glatt unter Bildung von  $[(3\text{-Methyl-4-N-piperidino)butenyl-(2)}]$ -amin- $\text{N}$ -carbonsäureanilid (II).

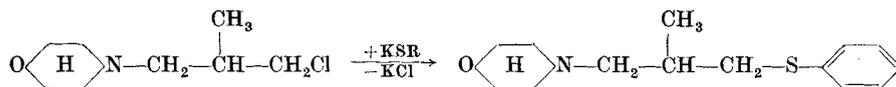
Die Darstellung des völlig mit Wasserstoff abgesättigten  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-4-amino)butyl}]$ -piperidins gelang durch Hydrierung von  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-4-amino)butenyl-(2)}]$ -piperidin mit RANEY-Nickel in Äthanol bei Zimmer-temperatur und Normaldruck in sehr guter Ausbeute (III). Wie aus dem Reaktionsschema zu ersehen ist, konnte  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-4-amino)butyl}]$ -piperidin auch aus dem nach S. 234 synthetisierbaren  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-3-chlor)propyl}]$ -piperidin über das Nitril dargestellt werden (IV) (V). Damit ist ein weiterer Beweis für die Konstitution der Aminoacrylnitrile erbracht.

### Reaktivität der $\text{N}-[(2\text{-Methyl-3-chlor)propyl}]$ -amine

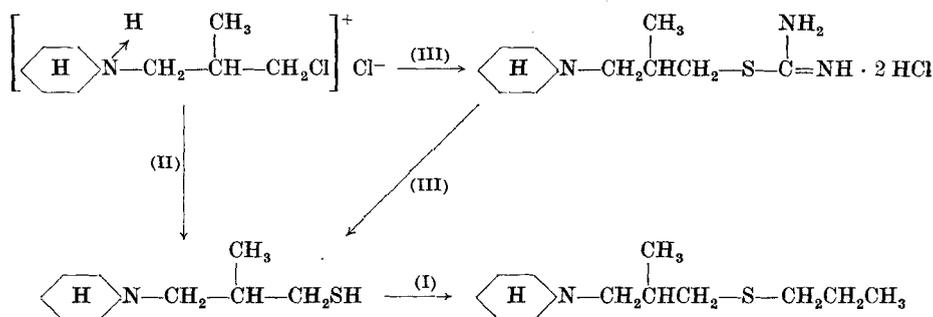
Aufgabe des folgenden Teils dieser Arbeit war es, Reaktivität und Eigenschaften der  $\text{N}-[(2\text{-Methyl-3-chlor)propyl}]$ -amine zu untersuchen, mit dem Ziel, Verbindungen mit möglicher biologischer Wirksamkeit darzustellen.

### 1. Darstellung von (2-Methyl-3-amino)-propylthioäthern

Mit Kaliummercaptiden und Kaliumthiophenolaten reagierten N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-amine glatt unter Bildung der entsprechenden Thioäther:



Einige aliphatische Thioäther konnten auch auf dem Wege der Verätherung der (2-Methyl-3-amino)-propylmercaptane mit Alkylhalogeniden dargestellt werden (I). Die hierfür als Ausgangssubstanz benötigten Aminopropylmercaptane wurden aus den N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-aminen mit KHS bzw. mit Thioharnstoff über die Isothiuroniumsalze und anschließende alkalische Hydrolyse synthetisiert (II) (III):

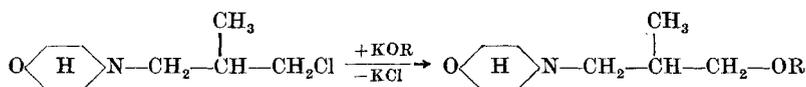


Die Isothiuroniumsalze ließen sich als weiße, kristalline Substanzen in ausgezeichneter Ausbeute isolieren.

Da die (2-Methyl-3-amino)propylmercaptane durch Luftsauerstoff leicht zu Disulfiden oxydiert werden, muß unter Stickstoff gearbeitet werden. Die dargestellten Thioäther sind farblose, ölige Flüssigkeiten, die als Pikrate charakterisiert wurden.

### 2. Darstellung von (2-Methyl-3-amino)-propyläthern

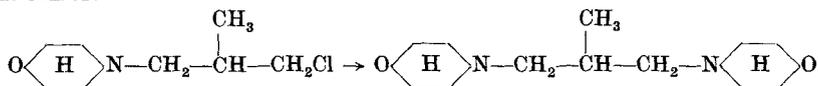
Die Verätherung der N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-amine vollzog sich mit Kaliumalkoholaten schnell und in sehr guter Ausbeute, mit Kaliumphenolaten dagegen erst nach mehrstündigem Erhitzen in absolutem Äthanol:



Die Aminoalkyläther bilden gut kristallisierende Pikrate.

### 3. Darstellungen von 1,3-Diamino-2-methylpropanen

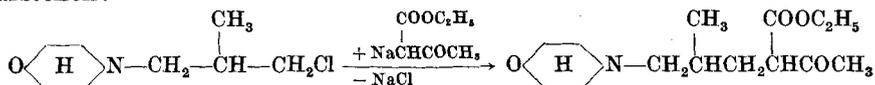
Die Reaktivität der N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-amine gegenüber Aminen wurde am Beispiel ihrer Umsetzung mit Piperidin und Morpholin näher untersucht. Dabei zeigte sich, daß bereits bei Zimmertemperatur Reaktion eintritt. Die besten Ergebnisse werden durch Erhitzen mit 40proz. KOH erzielt:



1,3-Diamino-2-methylpropane sind farblose, im Vakuum unzersetzt destillierende ölige Flüssigkeiten. Sie bilden kristalline Dipikrate und Dihydrohalogenide.

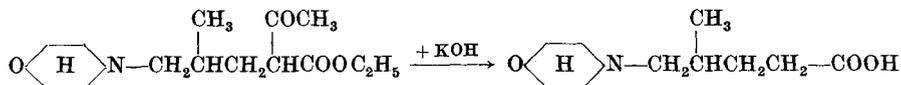
### 4. Acetessigester- und Malonestersynthesen

Durch Umsetzung der Aminopropylchloride mit Natracetessigester läßt sich [(2-Methyl-3-amino)propyl]-acetessigester in befriedigender Ausbeute darstellen:

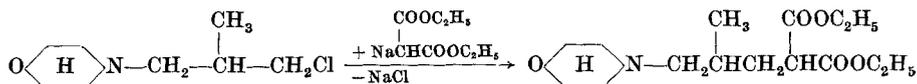


Die Reaktion wird vorteilhaft in absoluter äthanolischer Lösung durchgeführt, wobei kein überschüssiges Natriumäthylat vorhanden sein darf. Das Disubstitutionsprodukt wird nur in sehr geringfügigem Maße gebildet.

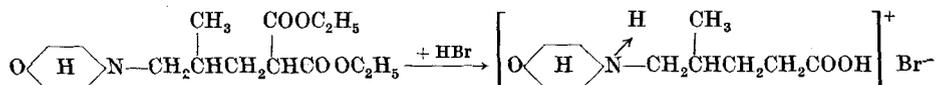
Mit 35proz. NaOH unterliegen die [(2-Methyl-3-amino)propyl]-acetessigester der Säurespaltung:



Die 3-Methyl-4-aminovaleriansäuren wurden als Hydrobromide isoliert. Die Aminoalkylierung von Natriummalonester mit N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-aminen gelang in 60proz. Ausbeute in siedendem Äthanol. Auch hier fielen Disubstitutionsprodukte nur in sehr geringer Menge an:

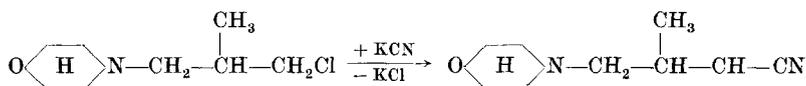


Durch Kochen mit 40proz. HBr gehen die [(2-Methyl-3-amino)-propyl]-malonester fast quantitativ in die bereits auf dem Weg der Säurespaltung der Aminoalkylacetessigester synthetisierten 3-Methyl-4-aminovaleriansäure-hydrobromide über:



### 5. Synthese der N-[(2-Methyl-3-cyano)-propyl]-amine, ihre Reaktionen

Die Synthese gelang in sehr guter Ausbeute, wenn die N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-amine der Einwirkung einer überschüssigen wäßrig-alkoholischen KCN-Lösung bei 90–100 °C ausgesetzt wurden. Unter diesen Bedingungen konnten die möglichen Konkurrenzreaktionen der Solvolyse bzw. der HCl-Eliminierung der N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-amine weitestgehend zurückgedrängt werden:



Die N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-amine sind farblose, beständige Flüssigkeiten. Sie bilden kristalline Pikrate und lassen sich im Vakuum unzersetzt destillieren.

### 6. Darstellung von Ketobasen

Die Möglichkeit, auf dem Wege der GRIGNARDSchen Ketonsynthese, ausgehend von N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-aminen hierzu zu kommen, wurde aufgegriffen, da die erstrebten Ketobasen dem Universalanästheticum Falicain analoge Eigenschaften erwarten ließen. Die Synthese einiger ( $\gamma$ -Amino- $\beta$ -methylpropyl)-arylketone in guter Ausbeute gelang nach

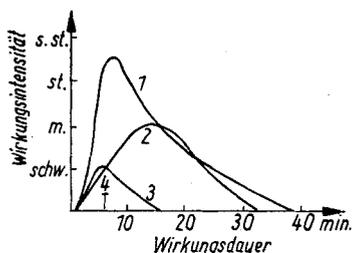
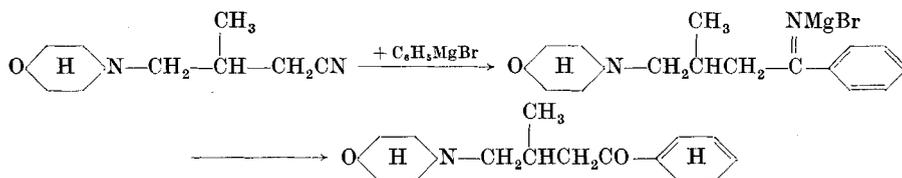


Abb. 9. 1 Falicain (1proz. Lösung)  
2 4-Propoxy- $\beta$ -methyl- $\gamma$ -piperidino-  
butyrophenonhydrobromid (1proz.  
L.)  
3  $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -piperidinobutyro-  
phenonhydrochlorid (1proz. Lösung)  
4 Cocainlösung (1proz. Lösung)

Besonderes Interesse wurde — wegen der zu erwartenden gesteigerten pharmakologischen Eigenschaften — einer in 4-Stellung alkoxylierten Verbindung geschenkt.

Die freien Ketobasen wurden nach Vakuumdestillation bei  $10^{-2}$  bis  $10^{-3}$  mm Hg als farblose Flüssigkeiten erhalten. Ihre Hydrohalogenide sind in Wasser gut lösliche, weiße, kristalline Substanzen, die anästhesierend wirken.

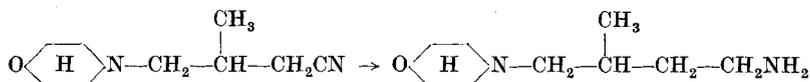
Abb. 9 zeigt die Anästhesiekurven der dargestellten Ketobasen, ermittelt nach der

von E. PROFFT<sup>28)</sup> angegebenen Methode (Messung der Oberflächenanästhesie durch Zungentest am Menschen).

In Übereinstimmung mit den bei den Falicainen gefundenen Eigenschaften wirkt das p-Propoxyphenylketon weit stärker anästhesierend als das Phenylketon selbst. Die Wirkungsstärke des Falicains wird nicht erreicht.

### 7. N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-amine

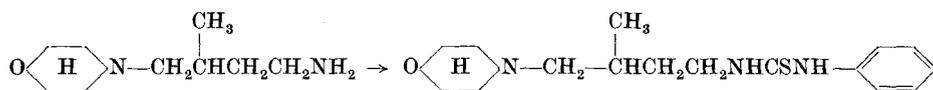
Die Reduktion der N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-amine führte mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den entsprechenden primären Aminen:



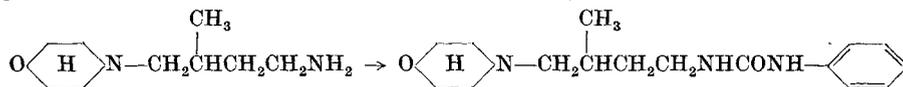
Nach Vakuumdestillation werden sie als farblose, aminartig riechende Flüssigkeiten isoliert, die sich auch bei längerem Stehen nicht verfärben. Sie können als kristalline Dipikrate charakterisiert werden.

Nach SCHOTTEN-BAUMANN bildet N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-morpholin die gut kristallisierende Benzoylverbindung. Aus N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-piperidin wurde unter den gleichen Bedingungen das N-Benzoylamin als hochviskose Schmiere erhalten, die nicht kristallisierte.

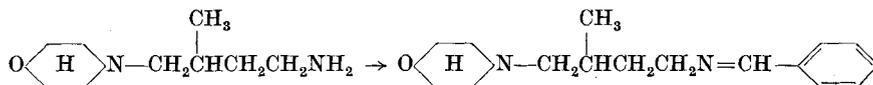
Durch Umsetzung der Diamine mit Phenylsenföhl wurden gut kristallisierende [(3-Methyl-4-amino)butyl]-amin-N-thiocarbonsäure-anilide erhalten:



Analog lassen sich [(3-Methyl-4-amino)butyl]-amin-N-carbonsäure-anilide gewinnen:



Sie stellen farblose Kristalle dar. Mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden reagieren die N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-amine glatt unter Bildung SCHIFFScher Basen:

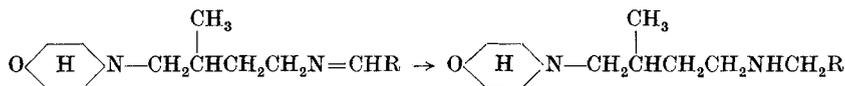


am besten beim Arbeiten in benzolischer Lösung unter ständiger Entfernung des bei der Reaktion entstehenden Wassers. In sehr schneller Reaktion bei ausgezeichneter Ausbeute werden farblose bis schwach gelb gefärbte Flüssig-

<sup>28)</sup> E. PROFFT, Chem. Techn. 4, 246 (1952).

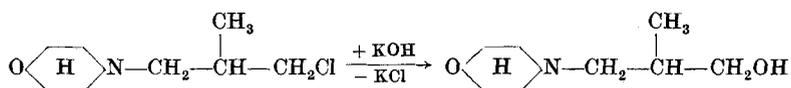
keiten erhalten, die bei  $10^{-3}$  mm Hg unzersetzt destillierbar sind. Durch verdünnte Säuren werden sie erwartungsgemäß wieder in die Ausgangssubstanzen gespalten.

Hydrierung der Azomethine führt mit RANEY-Nickel in Äthanol zu den entsprechenden sekundären Basen, farblosen Flüssigkeiten:



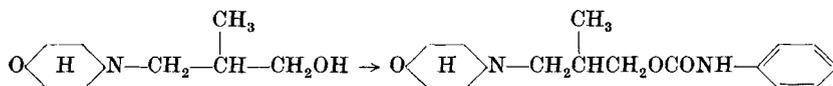
### 8. Solvolyse zu N-[(2-Methyl-3-hydroxy)propyl]-aminen

Am Beispiel des N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholins zeigte sich, daß bereits in heißem Wasser Verseifung erfolgt. Ohne merkliche Nebenreaktion verlief die Hydrolyse beim Erhitzen des Aminoalkylchlorids mit 40proz. KOH unter starkem Rühren:



Der Aminoalkohol läßt sich auf diese Weise in sehr guter Ausbeute erhalten. Bildung von N-Methylmorpholin durch HCl-Eliminierung wurde nicht beobachtet. N-[(2-Methyl-3-hydroxy)propyl]-morpholin ist eine farblose, mit Wasser in jedem Verhältnis mischbare Flüssigkeit. Pikrat und Hydrobromid sind kristalline Substanzen.

Mit Phenylisocyanat reagiert der Aminoalkohol spontan zu N-Phenylcarbaminsäure(2-methyl-3-morpholino)propylester:

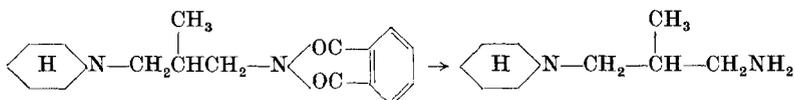


Durch Einwirkung von Thionylchlorid in Chloroform konnte N-[(2-Methyl-3-hydroxy)propyl]-morpholin wieder in das Aminopropylchlorid übergeführt werden.

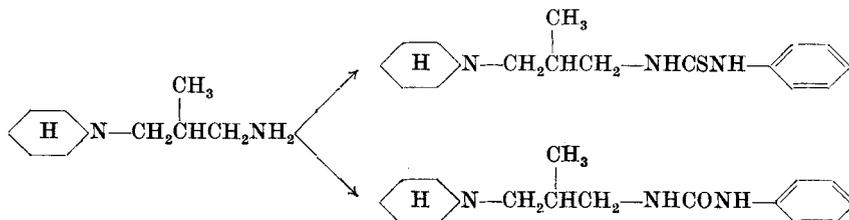
### 9. GABRIELsche Synthese

N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin wurde mit gutem Erfolge nach GABRIEL umgesetzt. Das als Zwischenprodukt isolierbare N-[(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-phthalsäureimid läßt sich sowohl durch Erhitzen von Phthalimid-Kalium mit dem Aminopropylchlorid auf  $150^\circ\text{C}$  als auch durch Kochen der Ausgangssubstanzen in Toluol gewinnen.

Die Spaltung der Phthalimidoverbindung mit Hydrazin in primäres Amin und Phthalsäurehydrazid gelang unter üblichen Bedingungen:



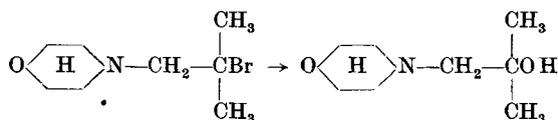
Durch Umsetzung von N-[(2-Methyl-3-amino)propyl]-piperidin mit Phenylsenföl bzw. Phenylisocyanat wurden [(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-amin-N-thiocarbonsäureanilid und [(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-amin-N-carbonsäureanilid, beide farblose, kristalline Substanzen, dargestellt:



Mit N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-aminen durchgeführte Umsetzungen zeigen, daß sie die Reaktivität primärer Alkylhalogenide besitzen. Infolge der leichten Substituierbarkeit des Chlors sind sie für Aminopropylierungen gut geeignete Substanzen.

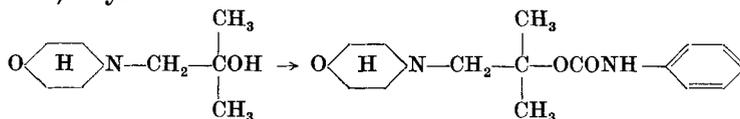
#### Reaktivität der N-[(2,2-Dimethyl-2-halogen)äthyl]-amine

Sowohl die Hydrohalogenide als auch die freien Amine werden bereits durch kaltes Wasser sehr schnell hydrolysiert:



Wie reaktionskinetische Messungen ergaben, verläuft die Solvolyse nach  $S_N1$ . Die Hydrolysegeschwindigkeit ist demnach von der  $\text{OH}^-$ -Ionenkonzentration unabhängig.

N-[(2,2-Dimethyl-2-hydroxy)äthyl]-morpholin ist eine farblose, mit Wasser in jedem Verhältnis mischbare Flüssigkeit. Mit Phenylisocyanat bildete sie den schön kristallinen N-Phenylcarbaminsäure(1,1-dimethyl-2-morpholino)äthylester:

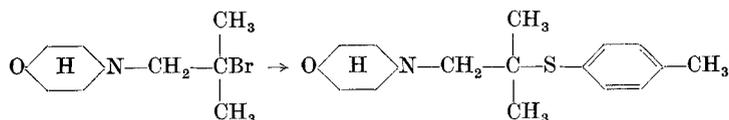


Umsetzung der N-[(2,2-Dimethyl-2-hydroxy)äthyl]-amine zu Aminoäthylchloriden gelingt mit Thionylchlorid in Chloroform bei Zimmertemperatur.

Infolge der großen Solvolysegeschwindigkeit der N-[(2,2-Dimethyl-2-halogen)äthyl]-amine führen Substitutionsreaktionen nur zum Ziel, wenn unter Ausschluß von  $\text{OH}^-$ -Ionen gearbeitet wird.

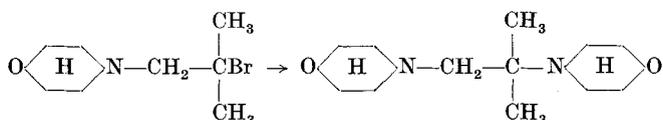
In absolutem Äthanol reagieren N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-amine bereits bei Zimmertemperatur mit Alkalithiophenolaten unter Bildung von

Thioäthern in sehr guten Ausbeuten:

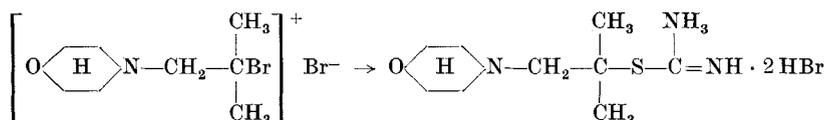


Diese stellen farblose, ölige Flüssigkeiten dar und bilden kristalline Hydrobromide und Pikrate.

Mit Morpholin ist N-[(2, 2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholin in 1, 2-Dimorpholino-2-methylpropan überführbar:



Die Umsetzung von N-[(2, 2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholin mit Thioharnstoff führt in ausgezeichneter Ausbeute zu S-[(1, 1-Dimethyl-2-morpholino)äthyl]-isothiuroniumbromid-hydrobromid:



Analoge Substanzen sind als Strahlenschutzmittel von Interesse<sup>29)</sup>.

N-[(2, 2-Dimethyl-2-halogen)äthyl]-amine reagieren mithin wie tertiäre Alkylhalogenide.

## Experimenteller Teil

### N-Methallylmorpholin

In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen Kolben wurden zur Lösung von 174 g (2 Mol) Morpholin in 350 g (2,5 Mol) 40proz. KOH unter starkem Rühren im Verlauf von 2 Stunden 226 g (2,5 Mol) Methallylchlorid getropft, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte. Anschließend wurde noch 5 Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt. Das nach Erkalten ausgefallene KCl wurde durch Zugabe von Wasser gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit dem Ätherauszug der wäßrigen Schicht vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Abdestillieren des Äthers fraktioniert.

Farblose, campherartig riechende Flüssigkeit; Kp. 171–172 °C. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,4575.

Ausbeute: 238 g (84,3% d. Th.).

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO (141,21) ber.: N 9,92%; gef.: N 9,86%.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 131 °C.

Hydrobromid: Weiße Kristalle (Äthanol/Äther); F. 165 °C.

<sup>29)</sup> B. E. HIETBRINK u. Mitarb., Toxicol. appl. Pharmacol. **3**, 267 (1961); ref. Chem. Zbl. **1962**, 6494.

**N-Methallylpiperidin-jodmethylat**

7,1 g N-Methallylpiperidin wurden mit 8,5 g Methyljodid in 100 ml absolutem Benzol 10 Stunden auf siedendem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten resultierten weiße Kristalle, F. 209—210 °C; l. l. in Wasser.

Ausbeute: 14,0 g (fast quant.).

$C_{10}H_{20}JN$  (281,18) ber.: N 4,98%; gef.: N 4,92%.

**N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-piperidinperbromid**

A. 67 g (0,3 Mol) N-Methallylpiperidinhydrobromid wurden in 400 ml Eisessig gelöst und dazu tropfenweise 128 g (0,8 Mol) Brom in 200 ml Eisessig bei Zimmertemperatur gegeben. Nach kurzem Rühren kristallisierten orangefarbene Nadeln, die abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert wurden; F. 61 °C; s. l. Äther, Benzol.

Ausbeute: 132 g (81,5% d. Th.).

$C_9H_{18}Br_5N$  (539,82) ber.: C 20,02%; H 3,36%;  
gef.: C 20,30%; H 3,47%;  
aktives Brom (JZ) 47,02 g; 47,08 g.

B. 35 g (0,25 Mol) N-Methallylpiperidin wurden in 150 ml Eisessig analog a) mit 60 ml (1,2 Mol) Brom in 150 ml Eisessig umgesetzt.

Ausbeute: 106 g (80,0% d. Th.).

**N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-piperidin-hydrobromid**

A. 54 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-piperidin-perbromid wurden in 300 ml Aceton gelöst und bis zur völligen Entfärbung leicht erwärmt (Vorsicht: Brom-aceton!). Nach Stehen über Nacht wurden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 35 g (92,1% d. Th.).

B. 110 g (0,5 Mol) N-Methallylpiperidinhydrobromid wurden in 200 ml Methanol gelöst und bei 10 °C mit einer Lösung von 96 g (0,6 Mol) Brom in 100 ml Methanol im Laufe von 20 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch entfärbte sich und bereits nach wenigen Stunden schieden sich Kristalle ab. Nach 14tägigem Stehen wurden 100 ml Methanol auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand wurde zur Kristallisation über Nacht im Kühlschrankschrank belassen. Das Hydrobromid fiel fast analysenrein an. Weiße Kristalle (Äthanol): F. 160 °C.

Ausbeute: 164 g (86,3% d. Th.).

$C_9H_{18}Br_3N$  (379,91) ber.: C 28,45%; H 4,78%; N 3,69%;  
gef.: C 28,61%; H 4,71%; N 3,76%.

**Darstellung der freien Base**

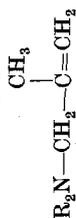
95 g (0,25 Mol) gepulvertes N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-piperidinhydrobromid wurden in 500 ml Wasser gelöst. Nach Alkalisieren der wäßrigen Lösung mit 12 g (0,3 Mol) NaOH in 70 ml  $H_2O$  unter Eiskühlung wurde das sich abscheidende farblose, schwere Öl sofort in 300 ml Äther aufgenommen, die Ätherlösung zweimal mit je 50 ml  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und nach Abdestillieren des Äthers an der Ölpumpe fraktioniert. Farbloses Öl, Kp.<sub>2,5</sub> 94—95 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5270.

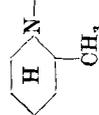
Ausbeute: 71 g (94,9% d. Th.).

$C_8H_{17}Br_2N$  (299,06) ber.: N 4,68%; gef.: N 4,68%.  
Pikrat: gelbe Nadeln (Äthanol); F. 124—125 °C.

## N-Methallylamine

Tabelle 1



R <sub>2</sub> N—	Ausbeute %	Kp./mm Hg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Summen- formel (MG)	Analyse		Derivate
					ber.:	gef.:	
	81,2	164—165 °C/760	1,4570	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N (139,23)	N 10,06	N 10,03	Pikrat: F. 120 °C; gelbe Nadeln (Äthanol)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> — 	83,6	79—80 °C/9	1,4683	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N (167,29)	N 8,37	N 8,35	Pikrat: F. 140 °C; gelbe Nadeln (Äthanol)
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> — 	93,2	104—105 °C/13	1,4671	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N (195,34)	N 7,17	N 7,22	Pikrat: gelbes Öl
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> — 	92,4	94—95 °C/9	1,4689	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N (181,31)	N 7,73	N 7,80	Pikrat: F. 114 °C; gelbe Nadeln (Äthanol)
	67,0	178—180 °C/760	1,4578	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N (153,26)	N 9,14	N 9,26	Pikrat: F. 129 bis 130 °C; gelbe Spieße (Äthanol)
	82,4	146—147 °C/760	1,4532	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N (125,21)	N 11,19	N 11,15	Pikrat: F. 87 °C; gelbe Nadeln (Äthanol)
CH <sub>3</sub> — 	73,8	95—97 °C/9	1,4740	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> (194,31)	C 74,17 H 11,41 N 14,42	C 73,95 H 11,46 N 14,62	Pikrat: F. 238 °C (Z), gelbe Nadeln (DMFA)

**N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholinperbromid**

Aus 67 g (0,3 Mol) N-Methallylmorpholinhydrobromid und 128 g (0,8 Mol) Brom in Eisessig: Orangefarbene Nadeln (Eisessig); F. 112 °C.

Ausbeute: 146 g (89,8% d. Th.).

$C_8H_{10}Br_5NO$  (541,80) ber.: C 17,73%; H 2,98%;  
gef.: C 17,91%; H 3,21%;  
aktives Brom (JZ) 46,85 g; 46,57 g.

**N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholin**

Aus 111 g (0,5 Mol) N-Methallylmorpholinhydrobromid und 96 g (0,6 Mol) Brom in Methanol; Freisetzen der Base mit NaOH. F. 29,5 °C, farblose Spieße (Äthanol bei -40 °C). Farbloses Öl, das im Kühlschrank erstarrte. Kp.<sub>2</sub> 108–109 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5293.

Ausbeute: 128 g (85,0% d. Th.).

$C_8H_{15}Br_2NO$  (301,04) ber.: N 4,65%; gef.: N 4,67%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol). F. 158 °C.

Hydrobromid: Weiße Kristalle (Äthanol). F. 162 °C.

$C_8H_{16}Br_3NO$  (381,96) ber.: C 25,15%; H 4,22%; N 3,67%;  
gef.: C 25,14%; H 4,16%; N 3,67%.

**N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-pyrrolidin**

31 g (0,15 Mol) N-Methallylpyrrolidinhydrobromid wurden mit 32 g (0,2 Mol) Brom in Methanol umgesetzt. Anschließend wurde das freie Amin aus dem Hydrobromid mit NaOH freigesetzt. Farblose, ölige Flüssigkeit; Kp.<sub>2,5</sub> 101–102 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5294.

Ausbeute: 31,2 g (72,9% d. Th.).

$C_8H_{13}Br_2N$  (285,04) ber.: N 4,92%; gef.: N 4,83%.

Hydrobromid: Weiße Blättchen (Äthanol). F. 147 °C.

$C_8H_{16}Br_3N$  (365,96) ber.: C 26,25%; H 4,41%; N 3,83%;  
gef.: C 26,31%; H 4,52%; N 3,78%.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 115 °C.

**N-[(2-Methyl-2,3-dichlor)propyl]-morpholin**

In die Lösung von 89 g (0,5 Mol) N-Methallylmorpholinhydrochlorid in 250 ml Chloroform wurde unter Eiskühlung bis zu einer Gewichtszunahme von 50 g (0,7 Mol) Chlor eingeleitet. Nach 14tägigem Stehen bei -5 °C wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der feste Rückstand in 100 ml Wasser in der Kälte gelöst, mit 40proz. NaOH unter Kühlung deutlich alkalisiert und das abgeschiedene Öl mit 200 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit 50 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde im Vakuum fraktioniert. Farblose, ölige Flüssigkeit, Kp.<sub>2</sub> 69 bis 70 °C; Kp.<sub>12</sub> 117–119 °C,  $n_D^{20}$ : 1,4895.

Ausbeute: 85 g (80,1% d. Th.).

$C_8H_{15}Cl_2NO$  (212,12) ber.: N 6,60%; gef.: N 6,53%.

Hydrochlorid: Weiße Kristalle (Äthanol); F. 174 °C.

Pikrat: Gelbe Quader (Äthanol); F. 161 °C.

**N-[(2-Methyl-2,3-dichlor)propyl]-piperidin**

Farblose, ölige Flüssigkeit;  $Kp_{.4}$  70 °C;  $Kp_{.12}$  110–112 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4869.

Ausbeute: 83,7% d. Th.

$C_9H_{17}Cl_2N$  (210,14) ber.: N 6,67%; gef.: 6,61%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 126 °C.

**N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholinhydrobromid**

111 g (0,5 Mol) N-Methallylmorpholinhydrobromid wurden in 250 ml 66proz. HBr gelöst und unter Verschluss 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde die Bromwasserstoffsäure im Vakuum auf dem Wasserbad abdestilliert, der feste Rückstand erneut in 250 ml 66proz. HBr gelöst und nach 14tägigem Stehen abermals im Vakuum zu Trockne eingedampft. Nach Aufkochen des festen Rückstandes mit 300 ml Essigester resultierten weiße Kristalle, F. 150–151 °C (abs. Äthanol).

$C_8H_{17}Br_2NO$  (303,05) ber.: C 31,70%; H 5,65%;

gef.: C 31,58%; H 5,52%.

Ausbeute: 131,5 g (86,8% d. Th.).

**Freie Base**

60,6 g (0,2 Mol) N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholinhydrobromid wurden fein pulverisiert (Prüfsieb 0,25), in 250 ml Äther suspendiert und unter Rühren mit 10 g NaOH (0,25 Mol) in 10 ml Wasser versetzt. Die ätherische Lösung wurde sofort dekantiert und gut getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde im Vakuum der Ölpumpe fraktioniert. Die Substanz erstarrte im Kühlschrank. Farblose Spieße (abs. Äthanol); F. 27,5 °C.  $Kp_{.2}$  66–67 °C;  $Kp_{.10-3}$  41–42 °C;  $n_D^{30}$ : 1,4846.

Ausbeute: 38 g (85,6% d. Th.).

$C_8H_{16}BrNO$  (222,13) ber.: N 6,31%; gef.: N 6,39%.

Pikrat: Gelbe Quader (Äthanol); F. 127 °C.

**N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-piperidinhydrobromid**

Weißer Kristalle (abs. Äthanol); F. 138–139 °C.

Ausbeute: 79,7% d. Th.

$C_9H_{19}Br_2N$  (301,08) ber.: C 35,90%; H 6,36%;

gef.: C 36,11%; H 6,51%.

**N-[(2,2-Dimethyl-2-chlor)äthyl]-morpholin**

In die Lösung von 42,4 g (0,3 Mol) N-Methallylmorpholin in 200 ml konz. HCl wurde alle 2 Tage bei 0 °C bis zur Sättigung HCl eingeleitet und das Reaktionsgemisch 3 Wochen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das nach Eindampfen im Vakuum verbleibende feste Hydrochlorid wurde aus Äthanol/Essigester umkristallisiert und in die freie Base überführt.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{.12}$  85 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4645.

Ausbeute: 42 g (78,8% d. Th.).

$C_8H_{16}ClNO$  (177,68) ber.: C 54,07%; H 9,08%; N 7,88%;

gef.: C 54,45%; H 9,12%; N 8,16%.

Hydrochlorid: Weiße Quader (Äthanol); F. 165–166 °C.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 145–146 °C.

**N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholin**

Zur Lösung von 111,5 g (0,65 Mol) 1-Brom-2-methyl-3-chlorpropan in 150 ml abs. Benzol wurden unter Erhitzen auf siedendem Wasserbade im Verlauf einer Stunde 87 g (1 Mol) Morpholin getropft. Anschließend wurde noch 8 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag abschied. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit 500 ml 4 n HCl extrahiert, die salzsaure Lösung unter Kühlung mit 40proz. NaOH deutlich alkalisiert, ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{-5}$  82–84°C;  $Kp_{-13}$  104–105°C;  $n_D^{20}$ : 1,4718.

Ausbeute: 59 g (als Nebenprodukt bildeten sich noch 20 g 1,3-Dimorpholino-2-methylpropan).

$C_8H_{16}ClNO$  (177,68) ber.: N 7,88%; gef.: N 7,80%.

Hydrochlorid: Wachsartige Schuppen (Äthanol/Äther); F. 167°C.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 125–126°C.

**N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin**

111,5 g (0,65 Mol) 1-Brom-2-methyl-3-chlorpropan wurden in 300 ml absolutem Benzol mit 85 g (1 Mol) Piperidin umgesetzt. Reaktionszeit: 5 Stunden. Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{-3}$  63°C;  $Kp_{-12}$  89–90°C;  $n_D^{20}$ : 1,4701.

Ausbeute: 52 g (es wurden noch 25 g 1,3-Dipiperidino-2-methylpropan erhalten)

$C_9H_{18}ClN$  (175,70) ber.: N 7,97%; gef.: N 7,91%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 142°C.

**N-[(2-Methyl-2,3-bis(o-tolylmercapto)propyl)morpholin**

Zur Lösung von 21 g (0,07 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholin in 20 ml absolutem Äthanol wurde eine solche von 20,2 g (0,14 Mol) o-Thiokresol und 7,9 g (0,14 Mol) KOH in 30 ml absolutem Äthanol getropft. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich stark; neben KBr schied sich ein braunes Öl ab. Nun wurde noch 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht, der Alkohol im Vakuum abdestilliert, mit 50 ml  $H_2O$  versetzt und das schwere Öl mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Verjagen des Lösungsmittels wurde im Vakuum fraktioniert. Schwach gelbes, hochviskoses Öl;  $Kp_{-10-3}$  181–182°C.  $n_D^{20}$ : 1,6020.

Ausbeute: 23,2 g (85,5% d. Th.).

$C_{22}H_{29}NOS_2$  (387,59) ber.: C 68,18%; H 7,54%; N 3,61%;  
gef.: C 68,18%; H 7,49%; N 3,65%.

Hydrobromid: Weiße Kristalle (Essigester); s. l.  $H_2O$ ; F. 125–126°C.

$C_{22}H_{30}BrNOS_2$  (468,52) ber.: C 56,40%; H 6,45%;  
gef.: C 56,68%; H 6,37%.

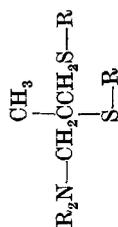
An Stelle von N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholin kann auch die Dichlorverbindung eingesetzt werden.

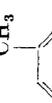
**N-[(2-Methyl-2,3-bis(p-tolyloxy))propyl]-morpholin**

Eine aus 13 g (0,12 Mol) p-Kresol und 6,7 g (0,12 Mol) KOH in absolutem Äthanol bereitete Phenolatlösung wurde mit 15 g (0,05 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholin versetzt, das Reaktionsgemisch 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß

## N-[(2-Methyl-2,3-bis-(thioaryl)-propyl)-amine

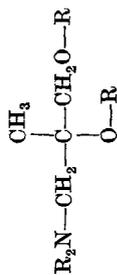
Tabelle 2



R <sub>2</sub> N-	R	Ausbeute %	Kp. °C/mm Hg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Summenformel (MG)	Analyse ber.	Analyse gef.	Derivate
		63,4	190-192/10 <sup>-2</sup>	1,6135	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NOS <sub>2</sub> (359,54)	C 66,81 H 7,01 N 3,90	C 67,11 H 7,08 N 3,82	Hydrochlorid: F. 139-140 °C; weiße Quader (Äthanol/Äther)
		66,3	195-196/10 <sup>-2</sup>	1,6032	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NOS <sub>2</sub> (387,59)	N 3,61	N 3,57	Hydrobromid: F. 179 °C; (Essigester)
		90,3	218-210/1	1,6058	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NS <sub>2</sub> (357,56)	N 3,92	N 4,02	Hydrobromid: F. 170 °C; weiße Quader (Essigester)
		83,4	184-185/10 <sup>-2</sup>	1,6001	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> NS <sub>2</sub> (385,62)	N 3,63	N 3,69	Hydrobromid: F. 150 °C (Essigester)
		87,8	234-236/1,5	1,6013	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> NS <sub>2</sub> (385,62)	C 71,64 H 8,10 N 3,63	C 71,33 H 8,17 N 3,43	

N-[2-Methyl-2,3-bis-(aryloxy)-propyl]-amine

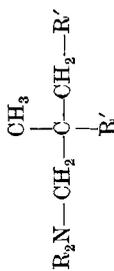
Tabelle 3



R <sub>2</sub> N-	R-	Ausbeute %	F. Eigenschaften	Summenformel (MG)	Analyse		Derivate
					ber.	gef.	
		57,3	Kp <sub>1</sub> 201/203 °C 81 °C; weiße Nadeln (Äthanol)	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> (355,46)	C 74,33 H 8,22 N 3,94	C 74,32 H 8,39 N 3,94	Pikrat: F. 164 °C; gelbe Nadelchen (Äthanol)
		54,9	84 °C; weiße Nadeln (Äthanol)	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> (327,41)	N 4,28	N 4,30	Pikrat: F. 140 °C; gelbe Nadelchen (Äthanol)
		47,9	58 °C; weiße Quader (Äthanol)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> (325,43)	N 4,30	N 4,38	—
		64,6	48 °C; weiße Prismen (Äthanol)	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> (353,49)	C 78,14 H 8,84 N 3,96	C 78,89 H 8,67 N 4,02	—

## 1,2,3-Triamino-2-methylpropane

Tabelle 4



R <sub>2</sub> N—	R'	Ausbeute %	Kp. °C/mm Hg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Summenformel (MG)	Analyse ber. N   gef. N	Pikrat
Morpholino-	Piperidino-	43,0	110—111/10 <sup>-3</sup>	1,5040	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O (309,48)	13,58   13,21	F. 174—176°C
Piperidino-	Piperidino-	79,8	169—170/2	1,5052	C <sub>19</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> (307,51)	13,67   13,48	F. 158—160°C (Äthanol)
Piperidino-	Morpholino-	73,8	190—192/1	1,5072	C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (311,46)	13,49   13,41	F. 182°C (Äthanol)

zum Sieden erhitzt und aufgearbeitet. Der Ätherauszug wurde entweder zur Kristallisation bei  $-70^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt, oder, nach Abdestillieren des Lösungsmittels, im Vakuum fraktioniert. Farblose Nadeln (Äthanol).

Analog wurden die in Tab. 3 verzeichneten Verbindungen dargestellt.

#### N-[(2-Methyl-2,3-bis-(phenoxy))-propyl]-morpholinjodmethylat

1,64 g (5 mMol) N-[(2-Methyl-2,3-bis-(phenoxy))-propyl]-morpholin wurde mit 1,4 g (10 mMol) Methyljodid in 5 ml absolutem Benzol 5 Tage am Rückfluß gekocht.

Weißer Nadelchen (absolutes Äthanol): F.  $183,5^{\circ}\text{C}$ .

Ausbeute: 2,3 g (quantitativ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{JNO}_3$  (469,35) ber.: C 53,74%; H 6,01%;  
gef.: C 53,75%; H 5,95%.

#### N-[(2-Methyl-2,3-bis-(phenoxy))-propyl]-piperidinjodmethylat

Weißer Nadeln (absolutes Äthanol); F.  $213^{\circ}\text{C}$ .

Ausbeute:  $\sim$  quantitativ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{JNO}_2$  (467,36) ber.: C 56,63%; H 6,47%;  
gef.: C 56,87%; H 6,29%.

#### 1,2,3-Trimorpholino-2-methylpropan

9 g (0,03 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholin wurden in 20 ml absolutem Benzol gelöst und 13 g (0,15 Mol) Morpholin in 20 ml Benzol zugegeben. Sodann wurde 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, mit 5 g KOH in 10 ml Wasser versetzt und noch eine Stunde gerührt. Nach Erkalten wurde mit 50 ml Wasser und 50 ml Benzol gut durchgeschüttelt, alkalisiert, die benzolische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 30 ml absolutem Äther aufgenommen und bei  $-60^{\circ}\text{C}$  zur Kristallisation gebracht. Feine weiße Kristalle (Äthanol bei  $-60^{\circ}\text{C}$ ); F.  $67^{\circ}\text{C}$ .

Ausbeute: 8 g (85,1% d. Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$  (313,43) ber.: N 13,41%; gef.: N 13,24%.

Dipikrat: Gelbe Kristalle (Dimethylformamid); F.  $191-192^{\circ}\text{C}$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_{17}$  (771,65) ber.: N 16,34%; gef.: N 16,25%.

#### N-[(2-Methyl-2,3-dihydroxy)propyl]-morpholindibenzoat

Eine aus 14 g (0,25 Mol) KOH und 30,5 g (0,25 Mol) Benzoesäure in 120 ml absolutem Äthanol bereitete alkoholische Kaliumbenzoatlösung wurde mit 30 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-morpholin versetzt und 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Noch heiß wurde vom ausgeschiedenen KBr abgesaugt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand nach Zugabe von 50 ml 10proz. KOH in 100 ml Äther aufgenommen und die ätherische Lösung wie üblich aufgearbeitet. Nach Vakuumdestillation verblieb ein hochviskoses, schwach gelbes Öl,  $\text{Kp}_{2,10^{-2}}$   $186-188^{\circ}\text{C}$ ;  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1,5471.

Ausbeute: 28 g (73,0% d. Th.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$  (383,43) ber.: C 68,91%; H 6,57%; N 3,65%;  
gef.: C 68,60%; H 6,66%; N 3,66%.

**N-[(2-Methyl-3-brom)propenyl-(2)]-morpholin**

38 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)-propyl]-morpholin-hydrobromid wurden spatelweise in eine Lösung von 5,1 g (0,22 Mol) Natrium in 65 ml absolutem Äthanol eingetragen. Anschließend wurde 5 Stunden unter Rückfluß gekocht, noch heiß vom ausgeschiedenen NaBr abgesaugt und der Alkohol auf dem Wasserbad im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser versetzt, deutlich alkalisiert, mit 80 ml Äther extrahiert und nach üblicher Aufarbeitung im Vakuum fraktioniert.

Farblose, schwere Flüssigkeit;  $Kp_{2,5}$  84 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5008.

Ausbeute: 19 g (86,3% d. Th.).

$C_8H_{14}BrNO$  (220,11) ber.: N 6,36%; gef.: N 6,42%.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 149–150 °C.

Hydrobromid: Weiße Quader (Äthanol); F. 195 °C.

$C_8H_{15}Br_2NO$  (301,04) ber.: C 31,92%; H 5,02%;

gef.: C 32,18%; H 5,02%.

**N-[(2-Methyl-3-brom)propenyl-(2)]-piperidin**

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_3$  79–80 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5002.

Ausbeute: 89,4% d. Th.

$C_9H_{16}BrN$  (218,14) ber.: C 49,55%; H 7,39%; N 6,42%;

gef.: C 49,84%; H 7,42%; N 6,46%.

Hydrobromid: Weiße Nadeln (Äthanol/Äther); F. 182–183 °C.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 167–168 °C.

**N-[(2-Methyl-3-chlor)propenyl-(2)]-morpholin**

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{12}$  94 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4851.

Ausbeute: 74% d. Th.

$C_8H_{14}ClNO$  (175,66) ber.: C 54,70%; H 8,03%; N 7,97%;

gef.: C 54,40%; H 8,17%; N 7,97%.

Pikrat: Gelbe Nadelchen (Äthanol); F. 139–140 °C.

**N-[(2-Methyl-3-chlor)propenyl-(2)]-piperidin**

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{10}$  86–87 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4839.

Ausbeute: 72,0% d. Th.

$C_9H_{16}ClN$  (173,69) ber.: C 62,23%; H 9,29%; N 8,07%;

gef.: C 62,97%; H 9,36%; N 8,02%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 159–160 °C.

**N-[(2-Methyl-3-cyano)propenyl-(2)]-piperidin**

A. Zur Lösung von 19,5 g (0,3 Mol) KCN in einem Gemisch von 60 ml Wasser und 60 ml Äthanol wurde unter Rühren bei gleichzeitigem Erhitzen auf siedendem Wasserbade eine Lösung von 30 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-piperidin in 30 ml Äthanol langsam getropft und noch 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch färbte

sich dunkel. Nach Abdestillieren des Äthanol wurde mit Chloroform extrahiert und nach üblicher Aufarbeitung im Vakuum destilliert.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{1,3}$  87–88 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4882.

Ausbeute: 11,8 g (71,9% d. Th.).

$C_{10}H_{16}N_2$  (164,24) ber.: C 73,12%; H 9,82%; N 17,06%;  
gef.: C 73,09%; H 9,75%; N 17,00%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 141 °C.

B. An Stelle von N-[(2-Methyl-2,3-dibrom)propyl]-piperidin wurden 21 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-2,3-dichlor)propyl]-piperidin eingesetzt.

Ausbeute: 13 g (79,2% d. Th.).

### N-[(2-Methyl-4-amino)butenyl-(2)]-piperidin

5 g (0,13 Mol)  $LiAlH_4$  wurden in 150 ml absolutem Äther gelöst und 8,2 g (0,05 Mol) N-[(2-Methyl-3-cyano)propenyl-(2)]-piperidin in 50 ml absolutem Äther so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch gleichmäßig siedete. Anschließend wurde zwei Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, nach Erkalten mit 5 g NaOH in 25 ml Wasser zersetzt, die Ätherlösung dekantiert und wie üblich aufgearbeitet.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_1$  72–74 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4912.

Ausbeute: 6,8 g (80,8% d. Th.).

$C_{10}H_{20}N_2$  (168,28) ber.: N 16,65%; gef.: N 16,57%.

Dipikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 112–113 °C.

### [(3-Methyl-4-N-piperidino)butenyl-(2)]-amin-N'-carbonsäureanilid

1,7 g (0,01 Mol) der vorstehenden Verbindung wurden mit 1,2 g (0,01 Mol) Phenylisocyanat in Benzol bei Zimmertemperatur umgesetzt.

Weißer Nadelchen (Benzol); F. 128,5–129,5 °C.

Ausbeute: 2,6 g (90,5% d. Th.).

$C_{17}H_{25}N_3O$  (287,39) ber.: N 14,62%; gef.: N 14,68%.

### N-[(2-Methyl-3-thiophenyl)propyl]-piperidin

Eine aus 5,5 g (0,05 Mol) Thiophenol und 2,8 g (0,05 Mol) KOH in 20 ml absolutem Äthanol bereitete Thiophenolatlösung wurde mit 6,2 g (0,035 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin versetzt und das Reaktionsgemisch 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde noch heiß vom ausgeschiedenen KCl abgesaugt, mit absolutem Äthanol gewaschen, der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit 2n-KOH ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet.

Farblose, ölige Flüssigkeit;  $Kp_{0,5}$  118–120 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5480.

Ausbeute: 8,2 g (93,9% d. Th.).

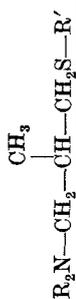
$C_{15}H_{23}NS$  (249,41) ber.: N 5,62%; gef.: N 5,61%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 109 °C.

Tab. 5 enthält weitere analog dargestellte Thioäther.

## N-[(2-Methyl-3-thioalkyl)-propyl]-amine

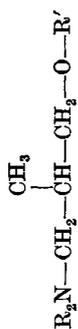
Tabelle 5



R <sub>2</sub> N—	R'—	Ausbeute %	Kp. °C/mm Hg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Summenformel (MG)	Analyse ber. N      gef. N	Pikrat
Piperidino-	o-Kresyl-	82,6	194—195/12	1,5445	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NS (263,44)	5,32      5,39	F. 121 °C; g. Krist. gelbes Öl
Piperidino-	Benzyl-	77,8	137—138/0,5	1,5405	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NS (263,44)	5,32      5,26	gelbes Öl
Piperidino-	n-Propyl-	71,5	136—137/12	1,4830	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> NS (215,40)	6,50      6,59	gelbes Öl
Piperidino-	n-Butyl-	70,2	154—155/12	1,4841	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> NS (229,42)	6,11      6,03	gelbes Öl
Morpholino-	Phenyl-	81,04	123—124/10 <sup>-1</sup>	1,5493	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NOS (251,39)	5,57      5,50	F. 146 °C; gelbe Quader
Morpholino-	o-Kresyl-	85,4	170—171/2,5	1,5428	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NOS (265,41)	5,28      5,18	F. 118 °C; gelbe Blättchen
Morpholino-	Benzyl-	80,5	177—178/2,5	1,5497	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NOS (265,41)	5,28      5,16	F. 131 °C; gelbe Quader
Morpholino-	n-Propyl-	78,2	116—117/2,5	1,4868	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NOS (217,37)	6,44      6,35	gelbes Öl
Morpholino-	n-Butyl-	79,4	122—123/2,5	1,4852	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NOS (231,40)	6,05      6,03	gelbes Öl
Piperidino-	(2-Methyl- 3-piperi- dino)- propyl	78,3	190—192/3,5	1,5025	C <sub>18</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> S (312,55)	8,96      8,83	F. 160 °C; g. Krist.

## N-[(2-Methyl-3-alkoxy)-propyl]-amine

Tabelle 6



R <sub>2</sub> N—	R'	Ausbeute %	Kp. °C/mm Hg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Summenformel (MG)	Analyse		Pikrat
						ber. N	gef. N	
Morpholino-	Äthyl-	74,6	96/10	1,4485	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> (187,28)	7,48	7,47	gelbes Öl
Morpholino-	Propyl-	71,6	98—100/7	1,4550	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> (201,30)	6,96	7,09	F. 119 °C gelbe Nadeln
Piperidino-	Methyl-	82,7	82—88/12	1,4487	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO (171,21)	8,18	8,23	gelbes Öl
Piperidino-	Äthyl-	77,9	87—89/12	1,4475	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO (185,30)	7,56	7,59	gelbes Öl
Piperidino-	Propyl-	80,3	105—106/12	1,4470	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NO (199,33)	7,03	6,94	gelbes Öl

**(2-Methyl-3-piperidino)propylmercaptan**

Eine aus 16,8 g (0,3 Mol) KOH in 80 ml Äthanol bereitete gesättigte KHS-Lösung wurde mit 17,6 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin versetzt und das Gemisch 14 Tage bei Zimmertemperatur unter Stickstoff belassen.

Anschließend wurde vom ausgeschiedenen KCl abgesaugt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt, ausgeäthert und wie üblich verarbeitet.

Farblose Flüssigkeit: Kp.<sub>3,5</sub> 70–72 °C; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,4915.

Ausbeute: 13,5 g (77,9% d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NS (173,32) ber.: N 8,08%; gef.: N 8,03%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 132 °C.

**S-[(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-isothiuroniumchlorid-hydrochlorid**

Die Lösung von 3,8 g (0,05 Mol) Thioharnstoff und 10,6 g (0,05 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidinhydrochlorid in 30 ml absolutem Äthanol wurde 10 Stunden am Rückflußkühler gekocht und nach Erkalten bis zur beginnenden Trübung mit Essigester versetzt. Beim Stehen im Kühlschrank fielen weiße Kristalle aus. (Äthanol/Essigester); F. 190–191 °C.

Ausbeute: 10 g (69,4% d. Th.).

C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>S (288,29) ber.: N 14,58%; gef.: N 14,27%.

**N-[(2-Methyl-3-methoxy)-propyl]-morpholin**

1,6 g (0,07 Mol) Natrium wurden in 30 ml absolutem Methanol gelöst und 6,2 g (0,035 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholin zugegeben. Nach 6stündigem Kochen unter Rückfluß wurde das ausgeschiedene NaCl abgesaugt, mit absolutem Äthanol gewaschen, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von 20 ml Wasser mit Chloroform extrahiert.

Farblose Flüssigkeit; Kp.<sub>11</sub> 92 °C; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,4492.

Ausbeute: 4,7 g (77,5% d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (173,25) ber.: N 8,09%; gef.: N 8,14%.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 110–111 °C.

Weitere Äther siehe Tab. 6.

**N-[(2-Methyl-3-phenoxy)propyl]-morpholin**

Eine aus 4 g (0,07 Mol) KOH und 6,6 g (0,07 Mol) Phenol in 12 ml absolutem Äthanol bereitete Kaliumphenolatlösung wurde mit 8,9 g (0,05 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholin versetzt und das Reaktionsgemisch 10 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach Abdestillieren des Alkohols wurde mit 35 ml Wasser gut durchgeschüttelt, ausgeäthert, die Ätherlösung zuerst mit NaOH, dann mit H<sub>2</sub>O gewaschen und anschließend wie üblich aufgearbeitet.

Farblose, ölige Flüssigkeit; Kp.<sub>1,3</sub> 125–126 °C; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,5170.

Ausbeute: 10 g (85,0% d. Th.).

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (235,32) ber.: N 5,95%; gef.: N 6,02%.

Pikrat: Gelbbraune Kristalle (Äthanol); F. 142 °C.

**(1-Morpholino-2-methyl-3-piperidino)propan**

3,1 g (0,055 Mol) KOH wurden in 5 ml Wasser gelöst, 6,1 g (0,07 Mol) Morpholin zugefügt und 8,8 g (0,05 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin unter starkem Rühren und Erwärmen auf dem Wasserbad langsam zugetropft. Anschließend wurde 4 Stunden bei 90–100°C nachgerührt. Das nach Erkalten abgeschiedene KCl wurde durch Zugabe von Wasser gelöst und die Lösung mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde im Vakuum destilliert.

Farblose, ölige Flüssigkeit;  $Kp_{0,5}$  79–81°C;  $n_D^{20}$ : 1,4784.

Ausbeute: 9 g (79,5% d. Th.).

$C_{13}H_{20}N_2O$  (226,35) ber.: N 12,38%; gef.: N 12,21%.

Dipikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 157–158°C.

**(1,3-Dipiperidino-2-methyl)propan**

A. 8,8 g (0,05 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin wurden mit 6 g (0,07 Mol) Piperidin umgesetzt.

Ausbeute: 9,5 g (84,7% d. Th.).

B. Die Lösung von 11,2 g (0,2 Mol) KOH in 15 ml Wasser und 21,3 g (0,25 Mol) Piperidin wurde mit 17,1 g (0,1 Mol) 1-Brom-2-methyl-3-chlorpropan zur Reaktion gebracht.

Ausbeute: 17 g (75,8% d. Th.).

C. Das Diamin wurde auch als Nebenprodukt bei der Darstellung von N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin erhalten.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_4$  107–108°C;  $n_D^{20}$ : 1,4825.

$C_{14}H_{28}N_2$  (224,38) ber.: N 12,49%; gef.: N 12,40%.

Dipikrat: Gelbe Kristalle (DMFA/Äthanol); F. 197°C.

Dihydrochlorid: Weiße Kristalle (Äthanol); F. 227–229°C.

**(1,3-Dimorpholino-2-methyl)propan**

Diese Verbindung fiel bei der Synthese von N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholin als Nebenprodukt an.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_2$  122°C;  $Kp_{12}$  156–158°C.  $n_D^{20}$ : 1,4801.

$C_{12}H_{24}N_2O_2$  (228,33) ber.: N 12,27%; gef.: N 12,22%.

Dipikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 190–191°C.

Dihydrobromid: Weiße Quader (Äthanol); F. 121–122°C.

**[(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-malonsäurediäthylester**

5,8 g (0,25 Mol) Natrium wurden in 100 ml absolutem Äthanol gelöst, anschließend 40 g (0,25 Mol) Malonester zugegeben und sodann bei 50°C 35 g (0,2 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin zugetropft. Nach 16stündigem Kochen unter Rückfluß wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml  $H_2O$  versetzt, mit HCl angesäuert und der überschüssige Malonester ausgeäthert. Die salzsaure Lösung wurde alkalisiert, das sich abscheidende Öl sofort mit Äther extrahiert und, nach üblicher Aufarbeitung, fraktioniert.

Farblose, ölige Flüssigkeit;  $Kp_3$  148°C;  $n_D^{20}$ : 1,4561.

Ausbeute: 40,2 g (67,1% d. Th.).

$C_{16}H_{28}NO_4$  (299,40) ber.: C 64,18%; H 9,76%; N 4,68%;  
gef.: C 64,61%; H 9,88%; N 4,71%.

Pikrat: Gelbe Nadelchen (Äthanol); F. 84°C.

### [(2-Methyl-3-morpholino)propyl]-malonsäurediäthylester

Aus 35,5 g (0,2 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholin und Natriummalonester (Reaktionszeit: 30 Stunden) farblose, ölige Flüssigkeit; Kp.<sub>2</sub> 155 °C; Kp.<sub>10</sub> 97–98 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4568.

Ausbeute: 37 g (61,4% d. Th.).

$C_{15}H_{27}NO_5$  (301,37) ber.: C 59,78%; H 9,03%; N 4,65%;  
gef.: C 60,04%; H 9,07%; N 4,69%.

### [(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-acetessigester

26,3 g (0,15 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin wurden mit einer aus 4,15 g (0,18 Mol) Natrium und 25 g (0,19 Mol) Acetessigester in 50 ml absolutem Äthanol bereiteten Natracetessigesterlösung umgesetzt.

Reaktionszeit: 5 Stunden, farbloses Öl; Kp.<sub>2</sub> 145–147 °C; Kp.<sub>7-10</sub> 84–85 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4693.

Ausbeute: 16 g (39,6% d. Th.).

$C_{15}H_{27}NO_3$  (269,37) ber.: C 66,88%; H 10,10%; N 5,20%;  
gef.: C 66,56%; H 9,81%; N 5,17%.

### [(2-Methyl-3-morpholino)propyl]-acetessigester

Farbloses Öl; Kp.<sub>10</sub> 102–104 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4743.

Ausbeute: 36,8% d. Th.

$C_{14}H_{25}NO_4$  (271,35) ber.: C 61,96%; H 9,29%; N 5,16%;  
gef.: C 61,78%; H 9,34%; N 5,15%.

### 3-Methyl-4-piperidinovaleriansäure-hydrobromid

6 g (0,02 Mol) [(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-malonsäurediäthylester wurden in 20 ml 40proz. HBr gelöst. Sodann wurde 4 Stunden unter Rückfluß gekocht, im Vakuum zur Trockne gedampft, der braune, feste Rückstand mit 7 ml Aceton + 7 ml Essigester kurz aufgekocht und nach Stehen über Nacht vom weißen, kristallinen Niederschlag abgesaugt. (Dioxan/Methanol); F. 176 °C.

Ausbeute: 5,2 g (92,8% d. Th.).

$C_{11}H_{22}BrNO_2$  (280,21) ber.: C 47,15%; H 7,91%;  
gef.: C 47,16%; H 7,56%.

### 3-Methyl-4-morpholinovaleriansäure-hydrobromid

(Dioxan/Methanol); F. 191 °C.

Ausbeute: 93,9% d. Th.

$C_{10}H_{20}BrNO_3$  (282,18) ber.: C 42,56%; H 7,14%; N 4,96%;  
gef.: C 42,83%; H 7,37%; N 5,24%.

### N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-piperidin

52 g (0,8 Mol) KCN wurden in 200 ml Wasser und 200 ml Äthanol gelöst, und 88 g (0,5 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin wurden unter Erhitzen auf siedendem Wasserbad zugetropft. Anschließend wurde noch 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht,

der Alkohol aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, mit 200 ml Wasser versetzt und nach Erkalten mit Äther extrahiert. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt wurde im Vakuum fraktioniert.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{12}$  122 °C;  $Kp_{2,5}$  78 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4630.

Ausbeute: 64 g (77,0% d. Th.).

$C_{10}H_{16}N_2$  (166,26) ber.: N 16,85%; gef.: N 16,73%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 156 °C.

### N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-morpholin

89 g (0,5 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholin wurden mit 52 g (0,8 Mol) KCN umgesetzt. Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{14}$  137–139 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4639.

Ausbeute: 61 g (72,5% d. Th.).

$C_9H_{16}N_2O$  (168,23) ber.: N 16,66%; gef.: N 16,49%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 148 °C.

### $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -piperidinobutyrophenon

In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen Kolben wurde zu einer aus 15,7 g (0,1 Mol) Brombenzol und 2,5 g (0,1 Mol) Mg in 20 ml absolutem Äther bereiteten GRIGNARD-Lösung bei Zimmertemperatur unter Rühren eine Lösung von 10 g (0,06 Mol) N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-piperidin in 30 ml absolutem Äther langsam getropft. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Es wurde noch 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, nach Erkalten mit Eis/HCl zersetzt, die salzsaure Lösung alkalisiert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen des Extraktes über  $Na_2SO_4$  und Verjagen des Lösungsmittels wurde im Vakuum fraktioniert.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{5,10^{-1}}$  94–95 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5298.

Ausbeute: 8,2 g (55,7% d. Th.).

$C_{16}H_{23}NO$  (245,35) ber.: N 5,71%; gef.: N 5,72%.

Hydrochlorid: Weiße Kristalle (Äthanol/Äther); F. 162 °C.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 152 °C.

### $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -morpholinobutyrophenon

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{2,10^{-1}}$  103–104 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5322.

Ausbeute: 11 g (74,1% d. Th.).

$C_{15}H_{21}NO_2$  (247,33) ber.: N 5,66%; gef.: N 5,73%.

Hydrochlorid: Weiße Kristalle (Äthanol); F. 150–151 °C.

Pikrat: Gelbe Nadelchen (Äthanol); F. 167 °C.

### 4-Propoxy- $\beta$ -methyl- $\gamma$ -piperidinobutyrophenon

Aus 2,4 g (0,1 Mol) Mg, 21,5 g (0,1 Mol) p-Propoxybrombenzol und 10 g (0,06 Mol) N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-piperidin zähes, farbloses Öl;  $Kp_{11}$  181–183 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5245.

Ausbeute: 11 g (60,4% d. Th.).

$C_{19}H_{29}NO_2$  (303,43) ber.: N 4,62%; gef.: N 4,46%.

Hydrobromid: Weiße Quader (Essigester); F. 122 °C.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol); F. 122 °C.

**$\beta$ -Methyl- $\gamma$ -morpholinobutyrophenon-semicarbazon**

Die Lösung von 2,5 g (0,01 Mol)  $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -morpholinobutyrophenon in 25 ml Äthanol wurde mit 2,8 g (0,025 mol) Semicarbazidhydrochlorid in 10 ml Wasser versetzt. Anschließend wurden 2,5 g (0,03 Mol) Natriumacetat zugegeben. Es wurde 30 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser und längerem Stehen resultierten weiße Kristalle (Äthanol), F. 176°C.

Ausbeute: 2,7 g (88,7% d. Th.).

$C_{16}H_{24}N_4O_2$  (304,38) ber.: N 18,41%; gef.: N 18,29%.

 **$\beta$ -Methyl- $\gamma$ -morpholinobutyrophenon-2,4-dinitro-phenylhydrazon-hydrochlorid**

Feine, orangefarbige Kristalle (Äthanol); F. 196–197°C.

Ausbeute: ~ quantitativ.

$C_{21}H_{26}ClN_5O_5$  (463,92) ber.: N 15,10%; gef.: N 14,91%.

**N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-piperidin**

16,6 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-3-cyano)propyl]-piperidin wurden in 100 ml absolutem Äther unter Rühren derart zu einer Lösung von 6,1 g (0,16 Mol)  $LiAlH_4$  in 170 ml absolutem Äther getropft, daß das Reaktionsgemisch gleichmäßig siedete. Anschließend wurde noch eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wurde unter Kühlung tropfenweise mit 30 ml 20proz. NaOH zersetzt, wobei sich die Lösung zum Sieden erwärmte. Sodann wurde die Ätherlösung dekantiert, der  $Al(OH)_3$ -Schlamm gut mit Äther gewaschen und die ätherische Lösung wie üblich aufgearbeitet.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{6,5}$  89–91°C;  $n_D^{20}$ : 1,4718.

Ausbeute: 15 g (88,1% d. Th.).

$C_{10}H_{22}N_2$  (170,29) ber.: N 16,45%; gef.: N 16,47%.

Dipikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 146°C.

**N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-morpholin**

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{,4}$  87–88°C;  $Kp_{,12}$  127–128°C;  $n_D^{20}$ : 1,4742.

Ausbeute: 84,2% d. Th.

$C_9H_{20}N_2O$  (172,27) ber.: N 16,26%; gef.: N 16,12%.

Dipikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 138–140°C.

$C_{21}H_{26}N_2O_{15}$  (630,49) ber.: N 17,77%; gef.: N 17,80%.

**N-Benzoyl(3-methyl-4-morpholino)butylamin**

Zu der Emulsion aus 1,7 g (0,01 Mol) N-[(2-Methyl-4-amino)-butyl]-morpholin und 6 ml 10proz. NaOH wurden unter starkem Schütteln tropfenweise 1,7 g (0,012 Mol) Benzoylchlorid gegeben. Gegen Ende der Reaktion wurde noch kurz aufgeköcht. Das abgeschiedene Öl erstarrte beim Abkühlen zu einem Kristallbrei. Er wurde auf Ton abgepreßt und bei –60°C aus Äther umkristallisiert. Weiße Kristalle (Äther); l.l. Äthanol, Benzol; F. 94 bis 95°C.

Ausbeute: 2,3 g (83,2% d. Th.).

$C_{10}H_{24}N_2O_2$  (276,37) ber.: N 10,14%; gef.: N 10,18%.

**[(3-Methyl-4-morpholino)butyl]-amin-N-carbonsäureanilid**

1,7 g (0,01 Mol) N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-morpholin wurden in 5 ml absolutem Benzol gelöst und 1,2 g (0,01 Mol) Phenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich stark. Anschließend wurde 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen schied sich ein weißer Kristallbrei ab.

Weißer Nadelchen (Benzol); F. 117 °C.

Ausbeute: 2,8 g (96,1% d. Th.).

$C_{16}H_{25}N_3O_2$  (291,38) ber.: N 14,42%; gef.: N 14,39%.

**[(3-Methyl-4-piperidino)butyl]-amin-N-carbonsäureanilid**

Weißer Nadelchen (Benzol); F. 112 °C.

Ausbeute: 96,8% d. Th.

$C_{17}H_{27}N_3O$  (289,41) ber.: N 14,52%; gef.: N 14,24%.

**[(3-Methyl-4-morpholino)butyl]-amin-N-thiocarbonsäureanilid**

Aus 1,7 g (0,01 Mol) N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-morpholin und 1,4 g (0,01 Mol) Phenylsenfölsäure wurden in 50 ml Benzol mit Wasserauskreiser 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Benzol abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 2,8 g (91,1% d. Th.).

$C_{16}H_{25}N_3OS$  (307,45) ber.: N 13,67%; gef.: N 13,61%.

**[(3-Methyl-4-piperidino)butyl]-amin-N-thiocarbonsäureanilid**

Weißer Würfel (Benzol); F. 110 °C.

Ausbeute: 95% d. Th.

$C_{17}H_{27}N_3S$  (305,48) ber.: N 13,76%; gef.: N 13,68%.

**N-Salicyliden-[(3-methyl-4-piperidino)-butyl]-amin**

5,1 g (0,03 Mol) N-[(2-Methyl-4-amino)butyl]-piperidin und 4,9 g (0,04 Mol) Salicylaldehyd wurden in 50 ml Benzol mit Wasserauskreiser 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Benzol abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Schwachgelbes Öl; Kp.<sub>10</sub>-1 105–107 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5438.

Ausbeute: 6,9 g (83,8% d. Th.).

$C_{17}H_{26}N_2O$  (274,39) ber.: N 10,21%; gef.: N 10,05%.

Tab. 7 enthält weitere nach obiger Vorschrift dargestellte SCHIFFSche Basen.

**[(3-Methyl-4-piperidino)butyl]-[(2-furyl)-methyl]-amin**

6,2 g (0,025 Mol) N-Furfuryliden-[(3-methyl-4-piperidino)-butyl]-amin wurden in 25 ml Äthanol gelöst, mit einer Spatelspitze RANEY-Nickel versetzt und bis zu einer Wasserstoffaufnahme von 0,6 Liter in der Schüttelzelle hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Verjagen des Lösungsmittels wurde im Vakuum fraktioniert.

Farblose, ölige Flüssigkeit; Kp.<sub>7-10</sub>-1 93–95 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4972.

Ausbeute: 5 g (79,9% d. Th.).

$C_{15}H_{26}N_2O$  (250,37) ber.: N 11,19%; gef.: N 11,12%.

## N-Aryliden-[(3-methyl-4-amino)-butyl]-amine

Tabelle 7



R <sub>2</sub> N--	R	Ausbeute %	Kp. °C/ mm Hg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Summenformel	Analyse ber. N   gef. N	Eigenschaften
Piperidino-		85,3	96--98/ 5 · 10 <sup>-3</sup>	1,5181	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (248,36)	11,28   11,23	farbloses Öl
Piperidino-		81,6	102--104/ 3 · 10 <sup>-2</sup>	1,5324	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> (258,39)	10,84   10,55	schwach gelbes Öl
Morpholino-		83,2	108--110/ 2 · 10 <sup>-2</sup>	1,5220	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (250,53)	11,19   11,21	farblose, ölige Flüssigkeit
Morpholino-		87,4	113--116/ 10 <sup>-2</sup>	1,5315	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (260,37)	10,76   10,82	farbloses Öl
Morpholino-		85,2	115--116/ 5 · 10 <sup>-4</sup>	1,5422	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (276,37)	10,14   10,16	zähes, gelbes Öl

**[(3-Methyl-4-piperidino)butyl]-benzylamin**

Farbloses Öl;  $Kp_{5-10}$ : 99–102 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5240.

Ausbeute: 78,3% d. Th.

$C_{17}H_{28}N_2$  (260,41) ber.: N 10,76%; gef.: N 10,78%.

**N-[(2-Methyl-3-hydroxy)propyl]-morpholin**

17,8 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-morpholin wurden mit 35 ml 20proz. KOH unter starkem Rühren 3 Stunden im Metallbad am Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wurde die entstandene homogene Lösung mit Chloroform extrahiert und der Extrakt über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde im Vakuum fraktioniert.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_2$ : 90 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4680; l.l. ·  $H_2O$ .

Ausbeute: 14 g (87,9% d. Th.).

$C_8H_{17}NO_2$  (159,22) ber.: N 8,80%; gef.: N 8,80%.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 100 °C.

Hydrobromid: Hygroskopische Kristalle (Äthanol); F. 88–89 °C.

**N-Phenylcarbaminsäure(2-methyl-3-morpholino)-propylester**

1,6 g (0,01 Mol) N-[(2-Methyl-3-hydroxy)propyl]-morpholin und 1,2 g (0,01 Mol) Phenylisocyanat wurden in 5 ml absolutem Benzol 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Verdunsten des Lösungsmittels verblieb ein fester Rückstand.

Farblose Spieße (Benzol); F. 68–69 °C.

Ausbeute: 2,7 g (quantitativ).

$C_{15}H_{22}N_2O_3$  (278,34) ber.: N 10,07%; gef.: N 10,17%.

**N-[(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-phthalsäureimid**

A. 17,6 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin wurden in 100 ml absolutem Toluol gelöst und 20,4 g (0,11 Mol) Phthalimid-Kalium zugegeben. Anschließend wurde 24 Stunden unter Rückfluß gekocht, noch heiß filtriert, mit Toluol gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 19 g (66,3% d. Th.).

B. 17,6 g (0,1 Mol) N-[(2-Methyl-3-chlor)propyl]-piperidin und 20,5 g (0,11 Mol) Phthalimid-Kalium wurden 6 Stunden auf 170 °C erhitzt. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgemisch im Mörser zerrieben, mit absolutem Äther extrahiert und der Äther verjagt.

Weißer Kristalle (Äthanol); F. 98 °C.

Ausbeute: 25 g (87,3% d. Th.)

$C_{17}H_{22}N_2O_2$  (286,36) ber.: N 9,78%; gef.: N 9,64%.

Pikrat: Gelbe Kristalle (Äthanol/Aceton); F. 190 °C.

**N-[(2-Methyl-3-amino)propyl]-piperidin**

20 g (0,07 Mol) N-[(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-phthalsäureimid und 3,5 g Hydrazinhydrat wurden in 50 ml Äthanol 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde mit 15 ml HCl konz. versetzt, kurz aufgekocht und nach Erkalten vom ausgeschiedenen Phthalsäurehydrazid abgesaugt. Nach Einengen des Filtrats und Zugabe von 50 ml Wasser wurde alkalisiert, mit Chloroform extrahiert und wie üblich aufgearbeitet.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_{15}$  93—94 °C;  $n_D^{20}$ : 1,4726.

Ausbeute: 7,2 g (65,9% d. Th.).

$C_9H_{20}N_2$  (156,27) ber.: N 17,93%; gef.: N 17,80%.

Dipikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 156 °C.

### **[(2-Methyl-3-piperidino)propyl]-amin-N-carbonsäureanilid**

1,6 g (0,01 Mol) N-[(2-Methyl-3-amino)propyl]-piperidin wurden in 6 ml Benzol gelöst und 1,2 g (0,01 Mol) Phenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich stark, und nach kurzer Zeit schied sich ein kristalliner Niederschlag ab.

Weißer Kristalle (Benzol); F. 150—151 °C.

Ausbeute: 2,7 g (~ quantitativ).

$C_{16}H_{25}N_3O$  (275,38) ber.: N 15,26%; gef.: N 15,34%.

### **N-[(2,2-Dimethyl-2-hydroxy)äthyl]-morpholin**

Eine Lösung von 60,6 g (0,2 Mol) N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholin-hydrobromid in 75 ml Wasser wurde mit 60 ml 40proz. NaOH alkalisiert und das abgeschiedene Öl unter Rühren gelöst. Sodann wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert und nach üblicher Aufarbeitung im Vakuum destilliert.

Farblose Flüssigkeit;  $Kp_4$  77 °C;  $Kp_{12}$  94—95 °C; i. l. ·  $H_2O$ ,  $n_D^{20}$ : 1,4599.

Ausbeute: 28 g (87,9% d. Th.).

$C_8H_{17}NO_2$  (159,22) ber.: N 8,80%; gef.: N 8,89%.

Pikrat: Gelbe Quader (Äthanol); F. 124,5—125,5 °C.

Hydrobromid: Weißer Quader (Äthanol); F. 128,5 °C.

$C_8H_{15}BrNO_2$  (240,14) ber.: C 40,01%; H 7,56%;  
gef.: C 39,78%; H 7,59%.

### **N-Phenylcarbaminsäure-(1,1-dimethyl-2-morpholino)äthylester**

Aus 1,6 g (0,01 Mol) N-[(2,2-Dimethyl-2-hydroxy)äthyl]-morpholin und 1,2 g (0,01 Mol) Phenylisocyanat in 50 ml absolutem Benzol.

Weißer Spieß (Benzol); F. 122,5 °C.

Ausbeute: 2,6 g (93,4% d. Th.).

$C_{15}H_{22}N_2O_3$  (278,34) ber.: N 10,07%; gef.: N 10,06%.

### **N-[(2,2-Dimethyl-2-thiophenyl)äthyl]-morpholin**

2,8 g (0,05 Mol) KOH wurden in 20 ml absolutem Äthanol gelöst, 5,5 g (0,05 Mol) Thiophenol zugegeben, worauf die gut gekühlte Lösung mit 8,9 g (0,04 Mol) N-[(2,2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholin versetzt wurde. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch und KBr schied sich aus. Nach eintägigem Stehen wurde noch eine Stunde am Rückflußkühler gekocht und anschließend aufgearbeitet.

Farblose, ölige Flüssigkeit;  $Kp_2$  155—156 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5586.

Ausbeute: 6,7 g (66,6% d. Th.).

$C_{14}H_{21}NOS$  (251,39) ber.: N 5,57%; gef.: N 5,48%.

Pikrat: Gelbe Nadelchen (Äthanol); F. 137 °C.

### N-[(2, 2-Dimethyl-2-p-thiokresyl)äthyl]-morpholin

Wie vorstehend aus 8,9 g (0,04 Mol) N-[(2, 2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholin und 6,2 g (0,05 Mol) p-Thiokresol.

Farblose, ölige Flüssigkeit; Kp.<sub>2</sub> 168–170 °C;  $n_D^{20}$ : 1,5522.

Ausbeute: 8 g (75,4% d. Th.).

$C_{15}H_{23}NOS$  (265,41) ber.: N 5,28%; gef.: N 5,31%.

Pikrat: Gelbe Nadeln (Äthanol); F. 135 °C.

### N-[(2, 2-Dimethyl-2-o-thiokresyl)äthyl]-morpholin

Farblose, ölige Flüssigkeit; Kp.<sub>1,5</sub> 163–164 °C,  $n_D^{20}$ : 1,5575.

Ausbeute: 8,5 g (80,1% d. Th.).

$C_{15}H_{23}NOS$  (265,41) ber.: N 5,28%; gef.: N 5,23%.

Pikrat: Gelbe Nadelchen (Äthanol); F. 135–136 °C.

Hydrobromid: Farblose Quader (Äthanol); F. 165,5 °C.

### N-(1, 2-Dimorpholino-2-methyl)propan

6,7 g (0,03 Mol) N-[(2, 2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholin und 11,3 g (0,13 Mol) Morpholin wurden 4 Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag abschied. Nach Erkalten wurde mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt, alkalisiert, ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet.

Farbloses Öl; Kp.<sub>2</sub> 118 °C; Kp.<sub>13</sub> 156–157 °C;  $n_D^{21}$ : 1,4879.

Ausbeute: 4,2 g (61,0% d. Th.).

$C_{12}H_{24}N_2O_2$  (228,33) ber.: N 12,27%; gef.: N 12,16%.

Dipikrat: Gelbe Quader (Dioxan); F. 188,5–189,5 °C.

$C_{24}H_{30}N_8O_{16}$  (686,55) ber.: N 16,32%; gef.: N 16,40%.

Dihydrobromid: Weiße Nadeln (Äthanol); F. 235–236 °C (Z).

$C_{12}H_{26}Br_2N_2O_2$  (390,18) ber.: C 36,94%; H 6,72%; N 7,18%;  
gef.: C 36,90%; H 6,52%; N 7,12%.

### S-[(1, 1-Dimethyl-2-morpholino)äthyl]-isothiuroniumbromid-hydrobromid

Die Lösung von 15,2 g (0,05 Mol) N-[(2, 2-Dimethyl-2-brom)äthyl]-morpholin-hydrobromid und 3,8 g (0,05 Mol) Thioharnstoff in 50 ml Äthanol wurde 12 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt und aus viel Äthanol umkristallisiert.

Weiße Nadelchen (Äthanol); F. 215–216 °C.

Ausbeute: 14 g (73,7% d. Th.).

$C_9H_{21}Br_2N_3OS$  (379,19) ber.: N 11,08%; gef.: N 10,99%.

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Neue Anschrift: WTZ Tierarzneimittel, Wernigerode (Harz), Mühlental 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. September 1963.