

Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 12. Mitt.:

Reaktionen zur Gewinnung von 10-(γ -Methylpiperazinyl-propyl)-phenthiazin

Von

O. Hromatka, G. Stehlik und F. Sauter

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Anorganisch- und Physikalisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. Dezember 1959)

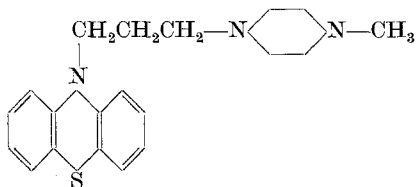
Zur Gewinnung von 10-(γ -Methylpiperazinyl-propyl)-phenthiazin wurden folgende Reaktionswege untersucht:

1. Darstellung und Reduktion des entsprechenden Urethans.
2. Umsetzung des 10-(γ -Brompropyl)-phenthiazins mit polymerem Methylenpiperazin nach Ausführung einer Reihe von Versuchen an Modellverbindungen.
3. Isolierung des nach 2. erhaltenen Methylpiperazinyl-propyl-phenthiazins durch Abtrennung der gleichzeitig entstandenen Nor-Verbindung über deren Dithiocarbamat.
4. Methylierung der NH-Verbindung zum erwünschten Endprodukt durch Reduktion des CS₂-Adduktes mit LiAlH₄ nach einem Vorversuch am Monomethylpiperazin.
5. Verallgemeinerung dieser Methylierungsmethode für einfache sekundäre Amine durch Reduktion der innerkomplexen Metallsalze der entsprechenden Dithiocarbaminsäuren mit LiAlH₄.

Phenthiazinderivate, welche in 10-Stellung einen Rest mit basischer Substitution tragen, stehen seit mehreren Jahren im Blickpunkt der pharmakologischen Forschung und klinischen Praxis, da sich derartige Verbindungen auf verschiedenen medizinischen Anwendungsgebieten als überaus günstig und erfolgversprechend erwiesen haben. Synthesewege zu einer größeren Anzahl von Vertretern dieser Substanzklasse bilden den Inhalt der bisherigen Publikationen dieser Reihe¹. In Fortsetzung dieser

¹ Letzte Publikation dieser Reihe (11. Mitt.): O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter, Mh. Chem. **89**, 817 (1958).

Arbeitsrichtung konzentriert sich jetzt unser Interesse vor allem auf das 10-(γ -Methylpiperazinyl-propyl)-phenthiazin



I

dessen Darstellung^{2, 3} und pharmakologische Eigenschaften⁴ schon früher beschrieben wurden. Diese Verbindung verdient besonders deshalb großes Interesse, weil sie in eingehenden Untersuchungen von *Hippius* und *Kanig*⁵ mit anderen im Handel befindlichen Phenthiazinderivaten verglichen und bezüglich ihrer Anwendung in der Psychiatrie besonders günstig beurteilt wurde. *Hippius* und *Kanig* unterscheiden nämlich nach der Art der Seitenkette verschiedene Gruppen von basisch substituierten Phenthiazinderivaten, von denen sie die Piperazinylpropylverbindungen als die heute therapeutisch wirksamsten bezeichnen; innerhalb dieser Gruppe geben die Autoren der Verbindung I auf Grund der guten Verträglichkeit auch bei höchster Dosierung den Vorzug.

Es ist daher verständlich, daß neue Wege zur Synthese von I angestrebt wurden. In der vorliegenden Arbeit sollen die Untersuchungen besprochen werden, die auf einen Ersatz des N-Methylpiperazins durch andere Ausgangsmaterialien abzielen.

So war es z. B. vor allem naheliegend, das von uns schon früher⁶ aus 10-(γ -Brompropyl)-phenthiazin und N-Carbäthoxy-piperazin gewonnene 10-(Carbäthoxypiperazinyl-propyl)-phenthiazin zur gewünschten Verbindung I zu reduzieren, was sich z. B. mittels LiAlH_4 in guter Ausbeute durchführen ließ.

Es war ferner von Interesse, festzustellen, inwieweit polymeres Methylenpiperazin, das bei der Darstellung von N-Methylpiperazin als leicht zugängliches Zwischenprodukt auftritt, selbst als Ausgangsmaterial zur Umsetzung mit 10-Halogenalkylphenthiazinen in Frage kommt.

Auf Grund der Arbeiten von *Böhme* und *Kreutzkamp*⁷ sowie von *Böhme*

² O. Hromatka, F. Sauter und I. Grass, Mh. Chem. **88**, 56 (1957).

³ O. Hromatka, F. Sauter und L. H. Schlager, Mh. Chem. **88**, 193 (1957).

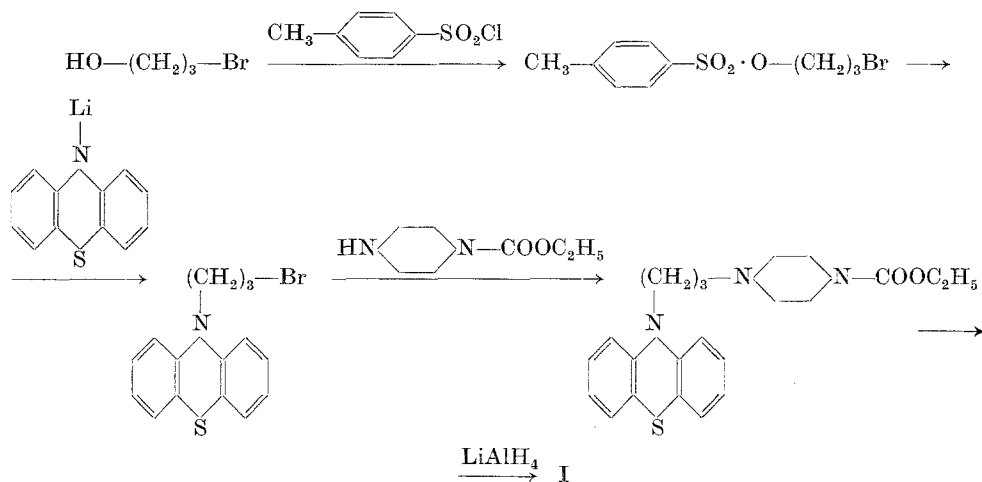
⁴ O. Nieschulz, I. Hoffmann und K. Popendiker, Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) **8**, 199 (1958).

⁵ H. *Hippius* und K. *Kanig*, Fortschr. Neurol. Psychiatr. **26**, Heft 10/11 (1958).

⁶ O. Hromatka und F. Sauter, Mh. Chem. **88**, 242 (1957).

⁷ H. *Böhme* und N. *Kreutzkamp*, Naturwiss. **40**, 340 (1953).

und *Lehners*⁸ konnte es von allem Anfang als wahrscheinlich angesehen werden, daß bei der Behandlung von polymerem Methylenpiperazin mit Alkylhalogeniden in wäßrigem Äthanol keine polymeren quartären Verbindungen entstehen würden. Diese Autoren zeigten nämlich, daß die Bildung quartärer Salze aus Methylendiamin-derivaten zwar grundsätzlich durchführbar ist, daß aber die entstandenen Verbindungen gegen auch nur in Spuren vorhandene hydrolysierende Agentien instabil sind.



Reaktionsschema A

Andererseits sind die zur Darstellung von primären Aminen vielfach gewonnenen quartären Salze des Urotropins, welche formal ebenfalls in diese Substanzklasse zu rechnen sind, von verschiedenen Autoren, z. B.^{9, 10, 11} als unter milden hydrolysierenden Bedingungen durchaus stabil beschrieben worden.

Eigene Versuche zur Bildung quartärer Salze von Modellverbindungen auf Piperazinbasis, wie Bis-methylpiperazinyl-methan oder Bis-benzylpiperazinyl-methan, unter Verwendung von Benzol oder Chloroform als Lösungsmittel, ergaben jeweils diquartäre Salze mit den tertiären, der CH_2 -Brücke benachbarten N-Atomen. Diese Salze waren dementsprechend gegen wäßrigen Alkohol stabil.

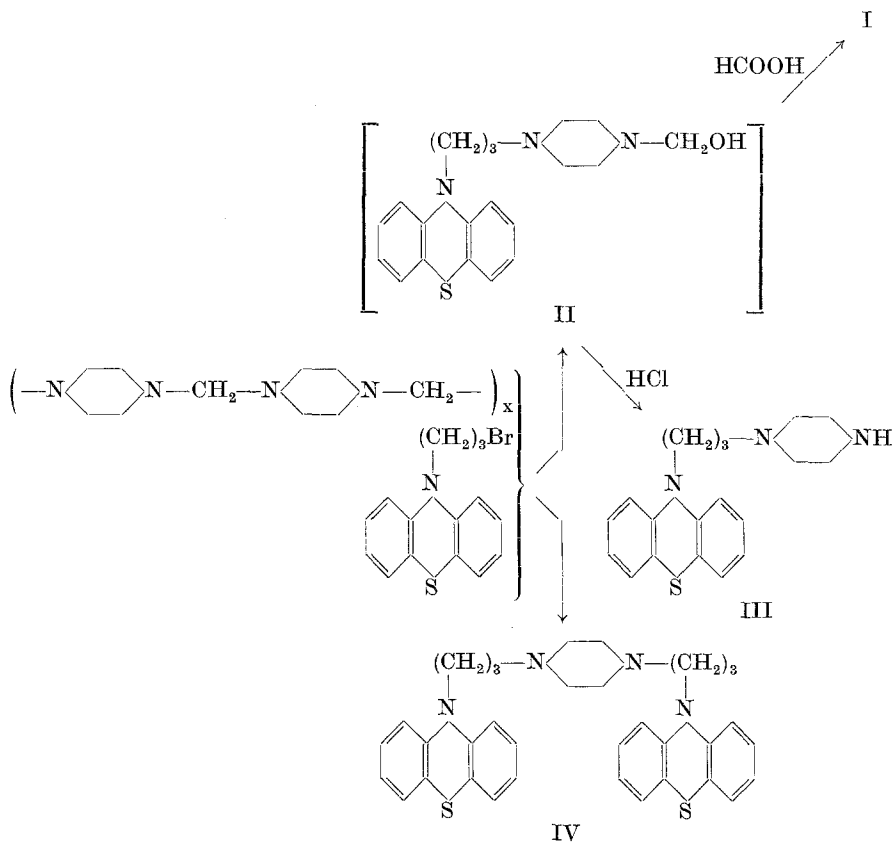
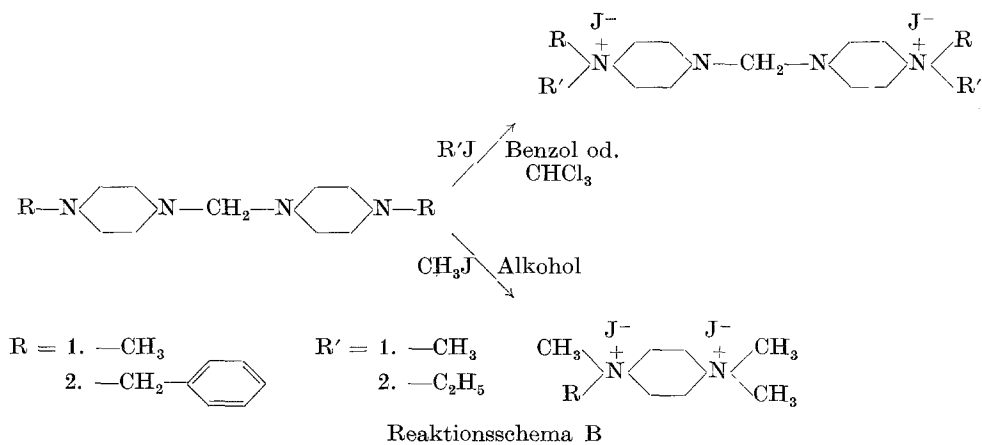
In den genannten Lösungsmitteln konnten diese Modellsubstanzen auch unter Verwendung eines großen Alkylhalogenidüberschusses nicht in tri- oder tetraquartäre Salze verwandelt werden.

⁸ H. Böhme und W. Lehners, *Ann. Chem.* **595**, 169 (1955).

⁹ A. Wohl, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **19**, 1840 (1886).

¹⁰ C. Mannich und F. L. Hahn, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **44**, 1542 (1911).

¹¹ A. Galat und G. Elion, *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 3585 (1939).



Reaktionsschema C

Da bei allen diesen Reaktionen unserer Modellverbindungen in 96proz. Alkohol die quartären Produkte der entsprechenden Spaltstücke ebenso auftraten wie bei der Umsetzung von polymerem Methylenpiperazin mit Alkyl- und Aralkylhalogeniden, hatten wir also zu untersuchen, wie diese Ergebnisse für die Herstellung der Verbindung I aus polymerem Methylenpiperazin und 10-(γ -Brompropyl)-phenthiazin ausgenutzt werden könnten.

In Analogie zum Reaktionsschema von *Böhme* und *Kreutzkamp*⁷ hatten wir die N-Methylolverbindung II (siehe Reaktionsschema C) mindestens als instabiles Zwischenprodukt zu erwarten. Dessen Hydrierung mit Ameisensäure müßte dann zu I führen, wie auch polymeres Methylenpiperazin mit Ameisensäure in Monomethylpiperazin übergeführt wird¹². In der Praxis war aber die Ausbeute an I nur unbedeutend, weil bei dieser Reaktion durch Hydrolyse der Methylolverbindung II hauptsächlich die Nor-verbindung III entstand. Daher wurde in der Folge mittels Salzsäure direkt zu III hydrolysiert. Tatsächlich konnte die Verbindung III präparativ in guter Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch gewonnen werden. Als Nebenprodukt entstand immer in kleiner Menge das N,N'-Bis-(γ -phenthiazinyl-propyl)-piperazin (IV).

Aus diesem Resultat ergab sich naturgemäß die Aufgabe, die Nor-verbindung III möglichst quantitativ aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren und durch Methylierung in die Verbindung I überzuführen.

Die schon 1955 von *Dannley* und Mitarb.¹³ sowie von *Knabe*¹⁴ als besonders vorteilhafte Methode zur Einführung der Methylgruppe in sekundäre Amine empfohlene Bildung der Urethane und ihre Reduktion mit LiAlH_4 war zwar in unserem Spezialfall — wie eingangs beschrieben — leicht durchführbar, doch schien uns der Ersatz der Carbothoxyverbindung gegen ein leichter erhältliches, ähnlich reagierendes Produkt wünschenswert.

Wie durch Modellversuche gezeigt werden konnte, bieten die aus sekundären Basen mit CS_2 erhältlichen Dithiocarbamate die Möglichkeit einer einfachen und quantitativen Abtrennung von tertiären Basen, besonders, wenn zu diesem Zweck die in Wasser schwer löslichen innerkomplexen Metallsalze hergestellt werden¹⁵. Diese sind auf Grund ihrer guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln leicht mit LiAlH_4 zu den entsprechenden Methyaminen reduzierbar.

So konnte durch Umsetzung mit CS_2 aus dem nach Schema C erhal-

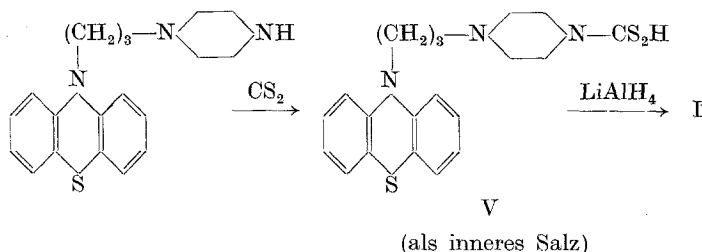
¹² H. Morren, D. B. P. 867 245 (25. 11. 1950); Chem. Zbl. **1953**, 8460.

¹³ R. L. Dannley, M. Lukin und J. Shapiro, J. Org. Chem. **20**, 92 (1955).

¹⁴ J. Knabe, Arch. Pharmaz. **288**, 469 (1955).

¹⁵ I. G.-Farbenindustrie Akt. Ges., Erf. E. Sörensen, D. R. P. 448 632 (14. 3. 1925); Chem. Zbl. **1927** II, 2114.

tenen Basengemisch die Verbindung III als Dithiocarbamat isoliert und mittels LiAlH_4 in guter Ausbeute zu I reduziert werden.



Reaktionsschema D

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, im Schmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

1. Zu Reaktionsschema A

p-Toluolsulfonsäure- γ -brompropylester

Zu einer Mischung von 60,1 g Tosylchlorid und 84,0 g Trimethylenbromhydrin wurden 94,4 ml 5n NaOH unter Eiskühlung und Rühren so zuge tropft, daß die Temperatur zwischen 8 und 15° blieb. Dann wurde 45 Min. weitergerührt, anschließend 60,0 g Tosylchlorid eingetragen und weitere 94,4 ml 5n NaOH zuge tropft. Nach 6 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde der Ester ausgeäthert, der Extrakt mit ca. 20proz. NaOH und Wasser gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach einem Vorlauf von 130—140° bei 10^{-3} Torr destillierten 91,0 g des Produktes bei 140—142° und 10^{-3} Torr.

10-(γ -Brompropyl)-phenthiazin

Aus 25,0 g Butylbromid und 3,1 g Lithium wurde Butyllithium hergestellt und dieses mit 25,0 g Phenthiazin zu Phenthiazinlithium umgesetzt. Zu dessen absol. äther. Suspension wurde im Verlauf von 1 Stde. eine Lösung von 32,2 g *p*-Toluolsulfonsäure- γ -brompropylester in 25 ml absol. Äther unter Eiskühlung und Rühren in N_2 -Atmosphäre zuge tropft und über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Zusatz von 25 ml Äther wurde mit Wasser zersetzt und die Ätherlösung nach Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Nach Umkristallisation aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 70—71°.

10-(γ -Carbäthoxypiperazinyl-propyl)-phenthiazin

10,0 g 10-(γ -Brompropyl)-phenthiazin, 12,5 g N-Carbäthoxypiperazin und 0,5 g Cu-Pulver wurden in 50 ml absol. Toluol eingetragen und 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Base wurde durch mehrfaches Ausschüteln mit n HCl und Ausäthern der alkalisch gemachten sauren Extrakte isoliert. Die beim Abdampfen des Äthers zurückbleibende ölige Rohbase erstarrte nach einigem Stehen und wurde aus wäßrigem Aceton umkristallisiert; rosa Kristalle, Schmp. 95,5—96,5°. Ausb. an umkrist. Base: 11,0 g.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 66,47, H 6,85, N 10,57.
Gef. C 66,57, 66,72, H 6,74, 6,84, N 10,62, 10,65.

10-(γ-Methylpiperazinyl-propyl)-phenthiazin

1,5 g LiAlH_4 wurden 30 Min. in 250 ml absol. Äther gerührt, bei Zimmertemp. portionsweise 3,0 g 10-(γ-Carbäthoxypiperazinyl-propyl)-phenthiazin zugegeben und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzung mit feuchtem Äther wurde mit ca. 2 n HCl gerührt, die filtrierte saure Lösung mit einem Überschuß an Weinsäure versetzt und zur Extraktion der Base mit Äther alkalisch gemacht. Aus dem öligen Rohprodukt destillierten 2,4 g der Verbindung I bei 160—170° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr als zähes Öl, welches nach Animpfung innerhalb einiger Tage vollständig zu weißen Kristallen vom Schmp. 51—53° erstarrte. Der Mischschmp. mit der auf anderem Wege dargestellten Verbindung I gab keine Depression.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$ Ber. C 70,76, H 7,42.
Gef. C 70,77, 70,83, H 7,23, 7,36.

2. Zu Reaktionsschema B

Bis-methylpiperazinyl-methan

30,0 g N-Methylpiperazin wurden mit 7,5 g Formalin versetzt und das Reaktionsprodukt im Vak. fraktioniert. 9,6 g Bis-methyl-piperazinyl-methan destillierten bei 135—140° und 14 Torr. Nach nochmaligem Trocknen der äther. Lösung über K_2CO_3 destillierte das Produkt bei 146—147°/18 Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_4$. Ber. C 62,22, H 11,39, N 26,39.
Gef. C 62,15, 62,31, H 11,24, 11,27, N 26,25, 26,27.

Bis-benzylpiperazinyl-methan

Zu einer Lösung von 10,0 g N-Benzylpiperazin in 20 ml Äthanol wurden 2,2 g Formalin zutropft, wobei die Lösung nach dem Erkalten zu einem Kristallbrei erstarrte. 9,8 g farblose Blättchen, nach Umkristallisation aus Äthanol Schmp. 101—102°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4$. Ber. C 75,78, H 8,85, N 15,37.
Gef. C 75,94, 75,98, H 8,71, 8,82, N 15,42, 15,49.

Bis-methylpiperazinyl-methan-dijodäthylat

Die in absol. Chloroform gelöste Base wurde mit der fünffachen molaren Menge Äthyljodid versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Farblose lange Nadeln, nach Umkristallisation aus absol. Äthanol Schmp. 221—222°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{J}_2\text{N}_4$. Ber. C 34,36, H 6,54.
Gef. C 34,16, 34,24, H 6,51, 6,68.

Dieselbe Reaktion bei Rückflußtemp. ergab das gleiche Produkt; ebenso bei 14täg. Stehen der Reaktionspartner im molaren Verhältnis 1:1.

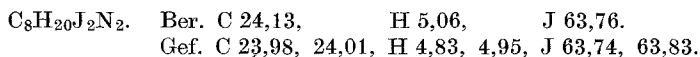
Bis-methylpiperazinyl-methan-dijodmethylat

0,15 g Base wurden in 10 ml trockenem Benzol gelöst und mit 0,2 ml Methyljodid 8 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen, wobei sich ein dichter Kristallbrei bildete. Nach Absaugen ergaben sich 0,32 g farbloser Kristalle, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96proz. Äthanol einen Schmp. von 218° (geringe Zers.) zeigten.

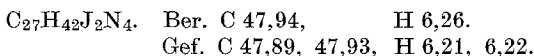
$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{J}_2\text{N}_4$. Ber. C 31,46, H 6,09, J 51,15.
Gef. C 31,79, 31,82, H 6,06, 6,06, J 51,23, 51,41.

Spaltung zu N,N'-Dimethylpiperazin-dijodmethylat

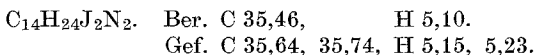
0,5 g Bis-methylpiperazinyl-methan wurden in 25 ml Methanol mit 0,1 ml Methyljodid 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde die Fällung mit 20 ml Äther vervollständigt und abgesaugt: 1,6 g farblose Kristalle. Nach Umkristallisation aus Methanol Zersp. 277°. Lit.¹⁶ Zersp. 278°.

*Bis-benzylpiperazinyl-methan-dijodäthylat*

0,3 g Bis-benzylpiperazinyl-methan wurden in 10 ml absol. Benzol gelöst, mit 1,0 ml Äthyljodid versetzt und 14 Tage bei Zimmertemp. im Dunkeln stehen gelassen. Nach Umkristallisation aus Äthanol 0,45 g farblose Nadeln, Zersp. 192—193°.

*Spaltung zu N-Methyl-N'-benzylpiperazin-dijodmethylat*

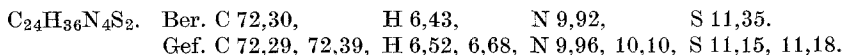
0,3 g Bis-benzylpiperazinyl-methan wurden in 10 ml 96proz. Äthanol mit 1,0 ml Methyljodid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 10 ml Äther versetzt, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: 0,51 g farbloser Nadeln vom Zersp. 194—195°.



3. Zu Reaktionsschema C

Reaktion von polym. Methylen-piperazin mit 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin

a) 10,0 g 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin und 6,0 g polymeres Methylen-piperazin wurden in 200 ml Äthanol 11 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein Festkörper von N,N'-Bis-(γ-phenthiazinylpropyl)-piperazin (IV) bildete. Nach Umfällung aus Dimethylformamid-Wasser 1,7 g farblose Nadeln vom Schmp. 175—177°.



Das Filtrat wurde im Vak. eingedampft, mit 50 ml Aceton aufgenommen, mit 70 ml konz. Ameisensäure versetzt, 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach Eindampfen mit Salzsäure in verd. HCl gelöst, alkalisch gemacht und ausgeäthert: 6,5 g Rohbase. Diese wurde in Äthanol mit 3 ml CS₂ versetzt, wodurch 2,9 g V ausgefällt wurden. Das Filtrat gab nach der 2. Dest. bei 10⁻³ Torr und 160° Badtemp. 0,8 g I als zähes Öl, welches beim Stehen zu Kristallen vom Schmp. 50—52° erstarrte.

b) 10,25 g 10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin, 6,2 g polymeres Methylen-piperazin, 5,6 g KJ und 8,0 g K₂CO₃ wurden in 200 ml Äthanol 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht, der Rückstand abgesaugt, mit verd. HCl gewaschen: 3,5 g IV. Die Aufarbeitung des eingedampften Filtrates ergab 4,8 g Rohbase von III. Diese wurde in Äthanol mit 3 ml CS₂ versetzt und gab 5,6 g V. Aus 3,0 g V wurde durch Spaltung mit verd. HCl, Abdampfen des CS₂, Alkalisch-

¹⁶ E. Abderhalden und R. Haas, Z. physiol. Chem. **148**, 247 (1925).

machen und Extraktion mit Äther wieder die Base III in Freiheit gesetzt und bei 165° Badtemp. und 10^{-3} Torr destilliert: 2,2 g hellgelbes, viskoses Öl.

$C_{19}H_{23}N_3S$. Ber. C 70,11, H 7,12, N 12,91.
Gef. C 69,86, 70,01, H 7,10, 7,31, N 12,86, 12,93.

4. Zu Reaktionsschema D

N-Methylpiperazin-N'-dithiocarbonsäure

6,1 g N-Methylpiperazin wurden in 40 ml Äthanol gelöst und mit 5,0 ml CS_2 versetzt, wobei das Reaktionsprodukt sofort ausfiel. Ausbeute 10,65 g, sublimiert bei 179—180°. Lit.¹⁷ 180°.

Reduktion zum N,N'-Dimethylpiperazin

Zu 4,6 g $LiAlH_4$ in 600 ml absol. Äther wurden portionsweise 10,6 g N-Methylpiperazin-N'-dithiocarbonsäure zugegeben und nach 3 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß mit feuchtem Äther, Wasser und HCl zersetzt. Die salzsaure Phase wurde mit 10 g Weinsäure versetzt, alkalisch gemacht und 40 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des getrockneten Äthers wurde die Rohbase in absol. Äthanol gelöst, mit 3,0 ml CS_2 versetzt und dadurch 1,5 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Hydrochlorid: Die Mutterlauge, mit absol. äthanol. HCl versetzt, gab 6,23 g N,N'-Dimethylpiperazin-dihydrochlorid; nach Umkristallisation aus Äthanol: hygroskop. farblose Nadeln vom Zersp. 262—265°. Lit.¹⁸ 264—265°

2,4-Dinitrophenolat: Schmp. 214—215° (unter ger. Zers.). Lit.¹⁸ 215° (unter ger. Zers.). Mischschmp. mit auf anderem Wege hergestelltem Salz zeigte keine Depression.

Pikrat: gelbe Nadeln (aus Alkohol), Zersp. 279—281°. Lit.¹⁹ Zersp. etwa 280°.

10-(γ-4'-Dithiocarboxy-piperazinyl-1')-propyl-phenthiazin (V)

4,75 g III wurden in 50 ml absol. Äthanol in der Wärme mit 1,0 ml CS_2 versetzt; dabei fiel ein hellgelbes Öl aus, das sofort zu weißen Kristallen erstarrte. Nach Absaugen und Waschen mit Äther: 5,80 g weißes Kristallpulver vom Zersp. 186—188° (im zugeschmolz. Rohr).

$C_{20}H_{23}N_3S_3$. Ber. C 59,81, H 5,77, N 10,47.
Gef. C 59,36, 59,51, H 5,73, 5,81, N 10,34, 10,34.

Reduktion mittels $LiAlH_4$

5,7 g V wurden mit 2,9 g $LiAlH_4$ in 320 ml absol. Äther $5\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend mit feuchtem Äther, Wasser und HCl zersetzt. Die salzsauren Extrakte wurden mit 10 g Weinsäure versetzt, alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert: 4,3 g Rohbase. Diese in 50 ml absol. Äthanol gelöst, in der Wärme mit 0,8 ml CS_2 versetzt, gab 1,2 g V zurück. Aus dem Eindampfrückstand des Filtrates destillierten bei 160—170° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr 3,25 g (85,0% d. Th.) hellgelbes, viskoses Öl, das vollständig durchkristallisierte. Schmp. 48—51°. Mischschmp. mit auf anderem Wege dargestellter Base I gab keine Depression.

¹⁷ T. Ishiguro, E. Kitamura und M. Matsumura, J. Pharm. Soc. Japan **73**, 1110—14 (1953); Chem. Abstr. **48**, 12121 c (1954).

¹⁸ C. Skopalik, Dissertation Univ. Wien 1953.

¹⁹ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3517 (1904).

Reduktion von methyl-phenyl-dithiocarbaminsaurem Nickel mittels LiAlH₄

6,2 g Nickelsalz wurden mit 2,1 g LiAlH₄ in 300 ml absol. Äther während 4 Stdn. bei Rückflußtemp. reduziert. Hierauf wurde mit feuchtem Äther, Wasser und HCl zersetzt, die salzsauren Extrakte filtriert und nach Zugabe von 10 g Weinsäure alkalisch gemacht. Nach Extraktion mit Äther, Trocknen über K₂CO₃ ergaben sich 3,34 g Base, welche sowohl durch Bildung von Kristallviolett mittels CCl₄ und (AlCl₃)₂ nach *Heumann*²⁰ als auch zufolge der Farbreaktion mittels CaOCl₂ und verd. H₂SO₄ (tief orange) nach *Shepard*²¹ als Dimethylanilin identifiziert wurde. Außerdem verlief die Farbreaktion auf Monomethylanilin mit CaOCl₂ und verd. H₂SO₄ (indigoblau) negativ²¹.

Reduktion von piperidin-dithiocarbonsaurem Kupfer mittels LiAlH₄

2,6 g Kupfersalz wurden in 200 ml absol. Äther mit 1,0 g LiAlH₄ während 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, hierauf mit feuchtem Äther, Wasser und HCl zersetzt, die salzsauren Extrakte im Vak. zur Trockne verdampft, mit n NaOH aufgenommen, mit Wasserdampf überdestilliert und im Destillat mit Pikrinsäure gefällt. Ergebnis: 4,12 g *Pikrat* vom Zersp. 223—225°. Lit.: Methylpiperidin-pikrat Zersp. 222°²², bzw. 225,7°²³, zum Unterschied von Piperidin-pikrat (Schmp. 147—149°²⁴.)

Reduktion von morpholin-dithiocarbonsaurem Nickel mittels LiAlH₄

1,4 g Nickelsalz, 0,9 g LiAlH₄; Reaktion wie oben. Ausb.: 2,05 g *Pikrat*, zitronengelbe Nadeln vom Zersp. 224—226° (im zugeschmolz. Rohr). Lit.: N-Methylmorpholin-pikrat: Nadeln, fast unlöslich in Wasser, Schmp. 225 bis 226°²⁵; zum Unterschied vom Morpholin-pikrat: Prismen vom Schmp. 146—148°²⁶.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *J. Zak* im Mikronaalytischen Laboratorium des Anorg.- und Phys.-Chem. Inst. der Universität Wien ausgeführt.

Wir danken der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, für die Förderung dieser Arbeit.

²⁰ *K. Heumann*, D. R. P. 66 511 vom 30. 11. 1892; Fortsch. Theerfarbenfabr. III, 102.

²¹ *N. A. Shepard*, J. Amer. Chem. Soc. **38**, 2511 (1916).

²² *J. von Braun*, *M. Kühn* und *O. Goll*, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2337 (1926).

²³ *H. W. Magnusson* und *E. R. Schierz*, Univ. Wyoming Publ. **7**, 6 (1940); Chem. Abstr. **34**, 6867₃ (1940).

²⁴ *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 422 (1892).

²⁵ *L. Knorr*, Ann. Chem. **301**, 12 (1898).

²⁶ *L. Knorr*, Ann. Chem. **301**, 5 (1898).