

mit geringem Überschuß Methyljodid versetzt. Schon nach kurzer Zeit begann die Abscheidung des Jodmethylates und war nach mehrstündigem Stehen praktisch quantitativ. Die blättchenförmigen Kristalle schmolzen bei 210°.

$C_8H_{18}ONJ$ (271,15) Ber.: C 35,52%, H 6,71%
Gef.: » 35,63%, » 6,84%

13,0 g Jodmethylat wurden in 25 ccm Wasser gelöst, mit Überschuß Silberoxyd (aus 20 g Silbernitrat) versetzt und 15 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abnutschen des Silberoxyd-jodidschlammes wurde das Filtrat im Vakuum von 20 mm eingengt und die zurückbleibende quartäre Base nach Überführen in einen kleinen Destillationskolben zwischen 140—190° zersetzt. Das farblose Destillat, das langsam Wassertropfen ausschied, wurde mit Äther ausgeschüttelt. Der hierbei restierenden geringfügigen wäßrigen Schicht konnte durch Äther im Extraktionsapparat (24 Std.) noch eine sehr kleine Menge Substanz entzogen werden, die nach Trocknen des Extraktionsäthers mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Eisschrank auskristallisierte und nach dem Schmelzpunkt von 49—51° aus *trans*-o-Cyclopentandiol⁷⁾ bestand. Nach Abdestillieren des mit Natriumsulfat getrockneten Äthers der Ausschüttelung wurden 2,3 g einer nach Minzen riechenden Flüssigkeit erhalten, die konstant bei 102° siedete. Zur weiteren Identifizierung wurde das Destillat (2 g) mit alkohol. Dimethylaminlösung im Bombenrohr erhitzt und das gebildete *trans*-o-Cyclopentyl-dimethylamin in sein Jodmethylat vom F = 210° umgesetzt. Demnach war beim Hofmann-Abbau 50% Cyclopentenoxyd gebildet worden.

In analoger Weise wie beim *trans*-o-Oxy-cyclohexyl-trimethylammoniumhydroxyd wurde auch hier ein weiterer variiertes Hofmann-Abbau vorgenommen.

16,0 g Jodmethylat wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mit frisch gefälltem überschüssigem Silberoxyd 10 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Filtration wurde das Methanol im schwachen Vakuum abdestilliert und die quartäre Base im Metallbad bei 120—130° unter Rückflußkühlung zersetzt. Bei anschließender Destillation wurde zunächst eine Fraktion zwischen 100—175° aufgefangen, die bei nochmaliger Destillation Cyclopentenoxyd vom Kp. 102° und den Monomethyläther des Cyclopentanol vom Kp. 175° lieferte.

trans-o-Methoxy-cyclopentanol $C_6H_{12}O_2$ (128,17)

Ber.: C 62,03%, H 10,41%; Gef.: C 61,92%, H 10,13%

Der bei der ersten Destillation nicht übergegangene Rückstand konnte im Vakuum bei Kp.₁₂ 126° gereinigt werden. Das zunächst ölige Produkt erstarrte im Eisschrank zu einer kristallinen Masse und konnte als *trans*-o-Cyclopentandiol mit F = 50—51° identifiziert werden.

⁷⁾ W. Meiser, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 2049 (1899).

Anschrift: Dr. H. W. Bersch, Institut für Chemie und Lebensmittelchemie der TH., Braunschweig.

1538. Horst Böhme und Fritz Eiden

Über Trichloracetamido-methylen-amine und ihre Salze*)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 23. Oktober 1956)

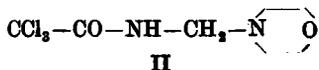
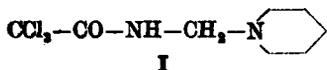
Carbonsäureamide reagieren mit Formaldehyd und sekundären Aminen unter Bildung von N-Dialkylamino-methyl-derivaten, wie erstmals F. Sachs¹⁾ am Beispiel des Phthalimids gezeigt hat und später an einer Reihe von Monocarbonsäureamiden A. Einhorn²⁾. Wir hatten im Zusammenhang mit einer anderen Frage-

*) Herrn Professor Dr. Karl Winterfeld zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 3230 (1898).

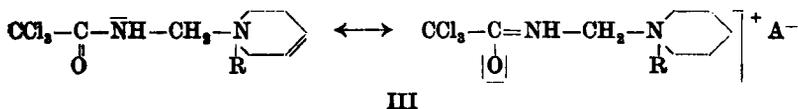
²⁾ Liebigs Ann. chem. 343, 207 (1905).

stellung Interesse an den bisher nicht bekannten Abkömmlingen des Trichloracetamids. Es gelang uns aus dieser Substanz durch Kondensation mit Formaldehyd und Piperidin bzw. Morpholin die beiden schön kristallisierten, stabilen und in Wasser schwer löslichen Produkte I und II darzustellen.



Beim Erwärmen dieser Stoffe mit wäßriger Natronlauge trat ein weitgehender Zerfall ein, wobei sich Zwischenprodukte nicht isolieren ließen. Auch bei Spaltungsversuchen im sauren Medium konnten lediglich Piperidin-hydrochlorid und Ammoniumchlorid nachgewiesen werden, worin auch die Erklärung zu suchen ist, daß es nicht gelang, Trichloracetamido-methanol(IV) und Piperidin-hydrochlorid nach Art einer *Mannich*-Kondensation in das Hydrochlorid von I zu überführen.

Die Darstellung von Salzen gelingt aber leicht, wenn man die Trichloracetamido-amino-methane in ätherischer Lösung mit trockenem Halogenwasserstoff behandelt oder Lösungen von Säuren in organischen Solventien zufügt. Die gebildeten monoterziären Salze (z. B. III; R=H) sind luftbeständig und lassen sich durch Umkristallisieren leicht reinigen. Auch monoquartäre Salze ließen sich darstellen, z. B. mit Methyljodid in Nitrobenzol als Lösungsmittel das schön kristallisierende Salz (III; R=CH₃; A=J).



Die Stabilität all dieser Salze steht im Widerspruch zu dem Verhalten monoterziärer oder monoquartärer Salze von nicht acylierten Diaminomethan-derivaten³⁾ und dürfte auf eine Resonanz im Sinne der Formel III zurückzuführen sein.

Versuche, in ähnlicher Weise Trichloracetamid mit Formaldehyd und Dimethylamin, Monobenzylamin oder Anilin zu kondensieren, brachten hingegen kein Ergebnis. Wir haben deshalb Trichloracetamidomethanol (IV)⁴⁾ mit Phosphor-pentachlorid in das bisher nicht beschriebene Trichloracetamido-chlormethan (V) überführt.

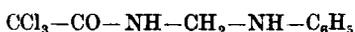


Diese Substanz war wie erwartet durch ein recht reaktionsfähiges Halogenatom ausgezeichnet. Mit überschüssigem Piperidin in ätherischer Lösung entstand die bereits erwähnte Verbindung (III; R=H; A=Cl); aber auch mit Anilin oder

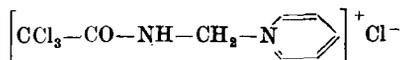
³⁾ W. C. Hunt und E. C. Wagner, J. org. Chemistry 16, 1792 (1951); H. Böhme und N. Kreutzkamp, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 (1953); H. Böhme und W. Lehnert, Liebigs Ann. Chem. 595, 169 (1955).

⁴⁾ A. Einhorn, Liebigs Ann. Chem. 343, 305 (1905).

Pyridin ließen sich die gesuchten Umsetzungsprodukte VI bzw. VII in ausgezeichneten Ausbeuten darstellen.



VI



VII

Beschreibung der Versuche

Trichloracetamido-piperidino-methan

8,1 g Trichloracetamid wurden mit 1,5 g Paraformaldehyd sorgfältig im Mörser verrieben und dann mit einigen Tropfen Wasser zu einer Suspension verrührt. Dazu wurden unter weiterem Rühren tropfenweise 4,2 g Piperidin gegeben. Die Suspension wurde dabei dünnflüssig, dann fast wasserklar und erstarrte nach kurzer Zeit zu einem Kristallbrei, der abgenutscht wurde. Schmp. 122° (aus Äthanol), Ausbeute 11 g (85% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{Cl}_3$ (259,6)	Ber.: C 37,02	H 5,04	N 10,80	Cl 40,98
	Gef.: > 37,10	> 5,29	> 10,72	> 40,77

Beim Zusammengenben von Trichloracetamido-methanol mit Piperidin und gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad wird die gleiche Substanz vom Schmp. 122° erhalten, allerdings in geringerer Ausbeute.

Hydrochlorid: 2 g Subst. wurden in trockenem Chloroform gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet. Die in reichlicher Menge ausgefallenen, farblosen Kristalle wurden abgesaugt, mit Chloroform gewaschen und chloroformfeucht in den Vakuumexsikkator überführt. Aus Acetonitril umkristallisiert weiße, blättchenförmige Kristalle, Ausbeute 1,8 g (79% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{Cl}_4$ (296,0)	Ber.: C 32,46	H 4,76	N 9,46	Cl 47,91
	Gef.: > 32,22	> 4,84	> 9,51	> 47,88

Chlorion: 124,6 mg Subst. verbr. 4,18 ml 0,1 n-AgNO₃ (Volhard), ber. 4,21 ml.

Pikrat: 2 g Subst. in 6 ml Chloroform wurden unter Kühlung mit 10 ml gesättigter Pikrinsäure-Benzol-Lösung versetzt. Die ausgefallenen gelben Kristalle wurden aus Chloroform umkristallisiert, Schmp. 142°, Ausbeute 3,4 g (91% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_6\text{Cl}_3$ (488,7)	Ber.: C 34,41	H 3,30	N 14,34
	Gef.: > 34,39	> 3,45	> 14,33

Jodmethylat: 2,6 g Subst. in 25 ml Nitrobenzol wurden mit 3 g Methyljodid versetzt und $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Aus der mit Eis-Kochsalz gekühlten Mischung fielen nach einiger Zeit gelbliche Kristalle aus. Nach Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus Acetonitril kleine, farblose Kristalle, Ausbeute 3,4 g (85% d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{Cl}_3\text{J}$ (401,5)	Ber.: C 26,92	H 4,01	N 6,97
	Gef.: > 27,18	> 4,13	> 7,29

Jodion: 119,5 mg Subst. verbr. 2,95 ml 0,1 n-AgNO₃ (Volhard), ber. 2,98 ml.

Trichloracetamido-morpholino-methan

In einem Mörser wurden 3 g Paraformaldehyd mit 16,2 g Trichloracetamid verrieben und mit wenig Wasser zum Brei verrührt. Tropfenweise wurden unter Rühren sodann 8,7 g Morpholin zugegeben, wobei eine dünnflüssige Suspension entstand, die mit 30 ml Methanol 15 Min. lang auf dem Wasserbade erhitzt wurde. Die heiße Lösung wurde filtriert, etwa $\frac{1}{3}$ des Methanols abgedunstet und dann über Nacht stehen gelassen. Die in größerer Menge ausgefallenen tafelförmigen Kristalle wurden aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, Schmp. 113°, Ausbeute 12,3 g (48% d. Th.).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_3$ (261,5)	Ber.: C 32,15	H 4,24	N 10,71
	Gef.: > 32,06	> 4,32	> 10,49

Hydrochlorid: Wie das analoge Piperidinderivat dargestellt, Ausbeute 83% d. Th.

$C_7H_{12}O_2N_2Cl_4$ (298,0) Ber.: C 28,19 H 4,05 N 9,40 Cl 47,59
Gef.: » 28,28 » 4,11 » 9,60 » 47,20

Chlorion: 42,8 mg Sbst. verbr. 1,45 ml 0,1 n-AgNO₃ (Volhard), ber. 1,44 ml.

Pikrat: Dargestellt wie das analoge Piperidinderivat, Schmp. 145°, Ausbeute 68% d. Th.

$C_{13}H_{14}O_9N_5Cl_3$ (490,7) Ber.: C 31,82 H 2,87 N 14,27
Gef.: » 31,81 » 3,22 » 13,92

Trichloracetamido-chlor-methan

19,2 g Trichloracetamido-methanol wurden mit 10 ml abs. Äther verrührt und unter Eiskühlung und Schütteln mit einer Suspension von 20 g Phosphorpentachlorid in 20 ml Äther versetzt, wobei starke Erwärmung und Chlorwasserstoffentwicklung zu beobachten war. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und dann über Nacht stehen gelassen. Unter guter Kühlung und ständigem Rühren wurde darauf tropfenweise mit Eiswasser versetzt, die abgeschiedenen farblosen Kristalle abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus trockenem, lauwarmem Tetrachlorkohlenstoff Schmp. 76–77°, Ausbeute 16 g (76% d. Th.).

$C_3H_3ONCl_4$ (210,9) Ber.: C 17,10 H 1,43 N 6,64 Cl 67,25
Gef.: » 17,01 » 1,20 » 6,86 » 68,10

Die Substanz ließ sich in Wasser suspendiert bei langsamem Zutropfen von 0,1 n-KOH und kräftigem Schütteln gegen Methylrot direkt titrieren. 119,9 mg Sbst. verbr. 5,51 ml 0,1 n-KOH, 118,9 mg Sbst. verbr. 5,72 ml 0,1 n-KOH, ber. 5,69 bzw. 5,64 ml.

Bei der Umsetzung der Substanz mit der doppelt-molaren Menge Piperidin in Äther entstand neben Piperidin-hydrochlorid das oben bereits beschriebene Trichloracetamido-piperidino-methan vom Schmp. 122°.

Trichloracetamido-anilino-methan

2,1 g Trichloracetamido-chlor-methan wurden in 10 ml abs. Äther gelöst und 1,9 g Anilin in 10 ml abs. Äther unter Kühlung zugefügt. Die Mischung erwärmte sich stark, wurde zunächst trübe, dann breiig. Das Gefäß blieb verschlossen über Nacht stehen, dann wurde der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit lauwarmem Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden abgedunstet und der Rückstand nach dem Trocknen aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Kleine, gelblich-weiße Kristalle, die bei längerer Aufbewahrung gelb werden, Schmp. 78–79°, Ausbeute 2,2 g (82% d. Th.).

$C_9H_9ON_2Cl_3$ (267,5) Ber.: C 40,41 H 3,39 N 10,48 Cl 39,75
Gef.: » 40,32 » 3,25 » 10,50 » 40,02

N-(Trichloracetamido-methylen)-pyridinium-chlorid

2,1 g Trichloracetamido-chlor-methan in 15 ml Äther wurden mit 0,8 g Pyridin in 15 ml Äther versetzt, wobei der gesamte Kolbeninhalt unter starker Erwärmung erstarrte. Es wurde abgenutscht und der Rückstand nach gründlichem Waschen mit Tetrachlorkohlenstoff sowie Äther aus Acetonitril umkristallisiert. Kleine, farblose Kristalle, Schmp. 192°, Ausbeute 2,3 g (79% d. Th.).

$C_8H_8ON_2Cl_4$ (290,0) Ber.: C 33,14 H 2,78 N 9,66
Gef.: » 33,42 » 2,51 » 9,68

Chlorion: 209,1 mg Sbst., 222,9 mg Sbst. verbr. 7,26 bzw. 7,69 ml 0,1 n-AgNO₃ (Mohr) ber. 7,21 bzw. 7,69 ml.

Anschrift: Prof. Dr. H. Böhme, Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität, Marburg/Lahn, Mabacher Weg 6.