

## Geräte

Varian-Kernresonanzspektrometer A 60 D (Spektren von II, III; Abb. 2, 3).

Varian-Kernresonanzspektrometer HR 220 (Spektrum von I; Abb. 1).

Die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurde uns durch Herrn Prof. Dr. H. Prinzbach, Chemisches Laboratorium, und Herrn Dr. H. Friebolin, Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg, ermöglicht; wir sind ihnen dafür zu großem Dank verpflichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir verbindlichst für die Förderung dieser Arbeit.

Anschrift: Dozent Dr. R. Haller, 78 Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Straße 9.

[Ph 827]

H. Böhme und U. Bomke

## Aminomethylierte Phenoläther

### 25. Mitt. über $\alpha$ -halogenierte Amine<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 2. Januar 1970)

Lithiumverbindungen von Phenoläthern reagieren mit  $\alpha$ -halogenierten Aminen zu Dialkylaminomethyl-phenoläthern. Auf diesem Wege sind auch Aminomethylierungsprodukte zugänglich, die durch direkte Umsetzung der Phenoläther mit  $\alpha$ -halogenierten Aminen nicht zu erhalten waren.

#### Aminomethylated Phenol Ethers

Phenol ether lithium compounds were reacted with  $\alpha$ -halo-amines to give dialkylaminomethyl-phenol ethers. By this method it was possible to prepare aminomethylation products which could not be obtained by treating phenol ethers with  $\alpha$ -halo-amines.

Resorcin-dimethyläther und Phloroglucin-trimethyläther konnten durch Einwirkung  $\alpha$ -halogenerter Amine (**10**) in Acetonitrillösung zu **1** bzw. **2** aminomethyliert werden, während Anisol unter diesen Bedingungen nicht reagierte<sup>2)</sup>. Die Umsetzung gelang nunmehr, wenn wir eine Lösung von 2-Lithium-anisol (**7**), gewonnen aus 2-Bromanisol und Phenyllithium in Äther<sup>3)</sup>, zu einer Suspension des  $\alpha$ -halogenierten Amins **10** tropften, wobei eine stark exotherme Reaktion eintrat. Wir gewannen ausgehend von Chlormethyl-diäthylamin (**10b**) auf diesem Wege 1-Methoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (**6b**), das bereits durch Umsetzung von 2-Brommethyl-anisol und Diäthylamin dargestellt worden ist<sup>4)</sup>. Die Substanz ist im IR

<sup>1)</sup> 24. Mitt.: H. Böhme und M. Hilp, Chem. Ber. 103, 104 (1970).

<sup>2)</sup> H. Böhme und D. Eichler, Arch. Pharmaz. 300, 679 (1967).

<sup>3)</sup> G. Wittig und G. Fuhrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1197 (1940).

<sup>4)</sup> O. A. Pintado, Rev. fac. cienc. quim. Univ. nacl. La Plata 29, 53 (1955); C. A. 53, 264 (1959).

durch die für eine ortho-Substitution sprechende<sup>5)</sup>, scharfe Bande bei 755/cm charakterisiert, ihre Lösung in Trideuteroacetonitril zeigt im NMR-Spektrum neben dem Multipllett der Phenylprotonen um 3  $\tau$  Singulett für die Protonen der Methoxygruppe (6,33  $\tau$ ) und der Methylengruppe (6,42  $\tau$ ) sowie die Signale der Äthylgruppe als Quadruplett bei 7,55  $\tau$  und Triplet bei 9,05  $\tau$ .

Analog gewannen wir ausgehend von N-Chlormethyl-piperidin bzw. -morpholin (**10d** bzw. **10e**) 1-Methoxy-2-[piperidino-N-methyl]-benzol (**6d**)<sup>6)</sup> bzw. 1-Methoxy-2-[morpholino-N-methyl]-benzol (**6e**), die als kristalline Pikrate charakterisiert wurden.

Aus 4-Brom-anisol und Phenyllithium entsteht 2-Lithium-4-brom-anisol (**12**)<sup>7)</sup>. Dessen äther. Lösung reagierte mit einer Suspension von N-Chlormethyl-morpholin (**10e**) unter Bildung von 1-Brom-4-methoxy-3-[morpholino-N-methyl]-benzol (**11e**). Analog wurde ausgehend von Chlormethyl-diäthylamin (**10b**) 1-Brom-4-methoxy-3-diäthylaminomethyl-benzol (**11b**) gewonnen. Beide Basen sind bereits auf anderem Wege dargestellt worden<sup>8)</sup> und wurden wieder als kristalline Pikrate charakterisiert.

Resorcin-dimethyläther wird durch Phenyllithium in 2-Stellung metalliert<sup>9)</sup>. Suspensionen von N-Chlormethyl-morpholin (**10e**) und dieser Lithiumverbindung **8** in Äther reagierten lebhaft miteinander unter Bildung des kristallinen 1,3-Dimethoxy-2-[morpholino-N-methyl]-benzols (**9e**). Für eine 1,2,3-Trisubstitution sprachen die IR-Banden bei 728/cm und 769/cm<sup>5)</sup>. Der endgültige Strukturbeweis ließ sich durch Synthese auf unabhängigem Wege erbringen. 2,6-Dimethoxy-benzoesäure (**3**) wurde über das Säurechlorid **4** in das kristalline Morpholid **5e** übergeführt, das bei der Hydrierung mit Lithiumalanat gleichfalls **9e** liefert. Die Identität wurde durch IR- und NMR-Spektren, sowie die Schmp. und Mischschmp. von Base und Pikrat bewiesen.

Die Umsetzung mit der Lithiumverbindung des Resorcin-dimethyläthers führt also zu in 2-Stellung aminomethylierten Produkten im Gegensatz zur Umsetzung von Resorcin-dimethyläther selbst, der die in 4-Stellung substituierten Verbindungen **1** liefert<sup>2)</sup>. Entsprechend N-Chlormethyl-morpholin haben wir **8** auch mit Dimethylchlormethyl-amin zu **9a**, mit Chlormethyl-diäthyl-amin zu **9b**, mit N-Chlormethyl-pyrrolidin zu **9c** und mit N-Chlormethyl-piperidin zu **9d**<sup>6)</sup> umgesetzt.

1,2,4,5-Tetramethoxybenzol, das durch n-Butyllithium zweifach zu **13** metallierbar ist<sup>10)</sup>, lieferte entgegen unseren Hoffnungen mit N-Chlormethyl-morpholin (**10d**) nur das einfach aminomethylierte Produkt **14e**. Die Konstitution

<sup>5)</sup> R. T. Conley, Infrared Spectroscopic, S. 107, Allyn and Bacon, Inc., Boston 1966.

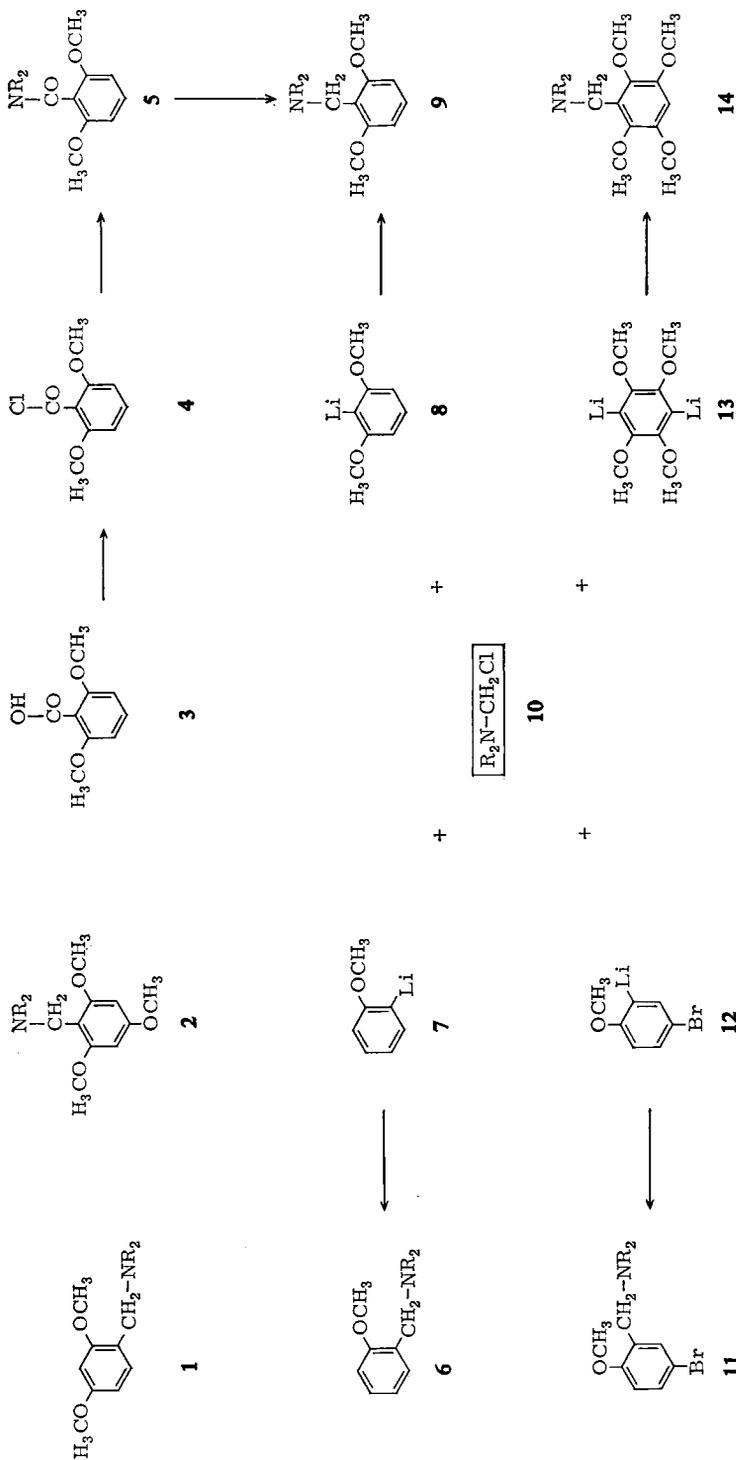
<sup>6)</sup> Auf anderem Wege bereits gewonnen. K. Hejno und Z. Arnold, Chem. Listy 47, 601 (1953); C. A. 49, 322 (1955).

<sup>7)</sup> G. Wittig, U. Pockels und H. Dröge, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1903 (1938).

<sup>8)</sup> A. A. Aroyan, Armyansk. Khim. Zh. 19, 226 (1966); C. A. 65, 10524 (1966).

<sup>9)</sup> G. Wittig, Angew. Chem. 53, 241 (1940).

<sup>10)</sup> I. W. Mathison, R. C. Gueldner und D. M. Carroll, J. pharmac. Sci. 57, 1820 (1968).



dieser kristallinen Substanz ergab sich schlüssig aus dem NMR-Spektrum in Tri-deuteroacetonitril, das bei 3,32  $\tau$  ein Singulett für das kernständige Proton aufwies neben 2 Singulettts bei 6,16 bzw. 6,21  $\tau$  für je 6 Protonen der Methoxygruppen. Die Methylenprotonen fielen als Singulett bei 6,53  $\tau$  in das Multipllett der dem Sauerstoff benachbarten Morpholinprotonen, die dem Stickstoff benachbarten Morpholinprotonen waren durch ein Multipllett um 7,6  $\tau$  ausgewiesen. Auch N-Chlormethyl-dimethylamin (**10a**) lieferte mit **13** das Monosubstitutionsprodukt 1,2,4,5-Tetramethoxy-3-dimethylaminomethyl-benzol (**14a**). Sein NMR-Spektrum in Kohlenstofftetrachlorid wies ein Singulett bei 3,60  $\tau$  für das kernständige Proton auf, 2 Singulettts bei 6,25 bzw. 6,30  $\tau$  für die Methoxyprotonen, ein Singulett bei 6,60  $\tau$  für die Methylenprotonen sowie schließlich ein Singulett bei 7,80  $\tau$  für die Protonen der Dimethylaminogruppe.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

### Beschreibung der Versuche

#### 1-Methoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (**6b**)

9,4 g 2-Bromanisol wurden unter Stickstoff mit 39 ml äther. 1,3 n LiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> gemischt und mit absol. Äther zu 70 ml ergänzt. Nach 2 Std. wurde die klare Lösung unter Rühren zu einer äther. Suspension von 6,1 g Chlormethyl-diäthylamin getropft, wobei das Gemisch ins Sieden kam. Anschließend wurde noch 1–2 Std. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingengt. Farblose Flüssigkeit, Sdp.<sub>16</sub> 119–120°, Ausbeute: 5,2 g (57% d. Th.).

C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO (193,3)	Ber.: C 74,56	H 9,91	N 7,25
	Gef.: C 74,27	H 9,66	N 7,08

Analog wurden dargestellt:

1-Methoxy-2-[piperidino-N-methyl]-benzol (**6d**), farbloses Öl, das bei 0,03 Torr/91° Badtemp. siedet. Ausbeute: 82% d. Th.

C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO (205,3)	Ber.: C 76,05	H 9,33	N 6,83
	Gef.: C 76,44	H 9,31	N 6,54

Pikrat, gelbe Blättchen vom Schmp. 124° (aus Äthanol).

C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> (434,4)	Ber.: C 52,53	H 5,11	N 12,90
	Gef.: C 52,79	H 5,36	N 12,90

1-Methoxy-2-[morpholino-N-methyl]-benzol (**6e**), farbloses Öl, siedet bei 0,03 Torr/102° Badtemp., Ausbeute: 52% d. Th.

C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (207,3)	Ber.: C 69,53	H 8,27	N 6,75
	Gef.: C 69,45	H 8,26	N 6,73

Pikrat, gelbe Nadeln vom Schmp. 174° (aus Äthanol).

C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> (436,4)	Ber.: C 49,54	H 4,62	N 12,84
	Gef.: C 49,68	H 4,60	N 12,95

1-Brom-4-methoxy-3-[morpholino-N-methyl]-benzol (**11e**), farbloses Öl, siedet bei 0,01 Torr/129° Badtemp., Ausbeute: 75% d. Th. nicht analysenreiner Substanz.

Pikrat, gelbe Nadeln vom Schmp. 187° (aus Äthanol).

C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>9</sub> (515,3)	Ber.: C 41,95	H 3,72	Br 15,51	N 10,87
	Gef.: C 41,86	H 3,79	Br 15,42	N 10,83

1-Brom-4-methoxy-3-diäthylaminomethyl-benzol (**11b**), farbloses Öl, siedet bei 0,03 Torr/75° Badtemp., Ausbeute: 76% d. Th. nicht analysenreiner Substanz.

Pikrat, Schmp. 97° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{21}BrN_4O_8$ (501,3)	Ber.: C 43,13	H 4,22
	Gef.: C 43,00	H 4,17

### 1,3-Dimethoxy-2-[morpholino-N-methyl]-benzol (**9e**)

1. Unter Stickstoff mischte man 70 ml äther. n  $LiC_6H_5$ -Lösung mit 9,6 g Resorcin-dimethyläther und ergänzte mit absol. Äther zu 100 ml. Man beließ 2 Tage bei Raumtemp. und tropfte sodann unter Rühren zu einer Suspension von 9,8 g N-Chlormethyl-morpholin in 70 ml absol. Äther. Nach Abklingen der exothermen Reaktion erhitzte man noch 3 Std. unter Rückfluß und arbeitete wie bei **6b** beschrieben auf. Hochviskoses Öl, das bei 0,03 Torr/148° Badtemp. destillierte und bald erstarrte. Farblose Kristalle vom Schmp. 80° (aus Ligroin), Ausbeute: 9,1 g (55% d. Th.).

$C_{13}H_{19}NO_3$ (237,3)	Ber.: C 65,80	H 8,07	N 5,90
	Gef.: C 65,89	H 8,08	N 5,94

Pikrat, gelbe Nadeln vom Schmp. 208° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{22}N_4O_{10}$ (466,4)	Ber.: C 48,93	H 4,76
	Gef.: C 49,07	H 4,79

2. Die Suspension von 10,9 g 2,6-Dimethoxy-benzoesäure in absol. Benzol wurde nach Zugabe von 0,5 ml Pyridin unter Rühren zum Sieden erhitzt und sodann 8,3 g Thionylchlorid eingetropt. Man erhitzte noch 2 Std. unter Rückfluß und ließ nach dem Abkühlen 11,3 g Morpholin in 10 ml Benzol zutropfen, rührte noch 1 Std. und beließ über Nacht bei Raumtemp. Nach Zugabe von Wasser und Äther wurde getrennt, die organ. Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 13,1 g (87% d. Th.) 2,6-Dimethoxybenzoesäure-morpholid (**5e**), farblose Kristalle vom Schmp. 138°.

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251,3)	Ber.: C 62,13	H 6,82	N 5,57
	Gef.: C 62,23	H 6,89	N 5,66

Zur Suspension von 0,42 g Lithiumalanat in 150 ml einer Mischung von absol. Äther und absol. Tetrahydrofuran (2 + 1) tropfte man unter Rühren eine Lösung von 5,0 g **5e** im gleichen Gemisch. Nach Abklingen der exothermen Reaktion erhitzte man noch 1 Std. unter Rückfluß und hydrolysierte nach dem Abkühlen mit der gerade notwendigen Menge Wasser. Abgeschiedenes Metallhydroxid wurde abgesaugt, sodann trocknete man über Kaliumhydroxid, engte i. Vak. ein und drückte den erstarrten Rückstand auf Ton ab. Schmp. 79–80° (aus Ligroin), im Mischschmp. mit nach 1. dargestelltem **9e**, keine Depression. Ausbeute: 3,1 g (66% d. Th.).

Analog der Darstellung von **9e** auf dem Wege 1. wurden gewonnen:

1,3-Dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-benzol (**9a**), Sdp.<sub>16</sub> 131–132°, Ausbeute: 33% d. Th.

$C_{11}H_{17}NO_2$ (195,3)	Ber.: C 67,65	H 8,77	N 7,17
	Gef.: C 67,66	H 8,61	N 7,17

Pikrat, Schmp. 148° (aus Äthanol).

$C_{17}H_{20}N_4O_9$ (424,4)	Ber.: C 48,11	H 4,75	N 13,20
	Gef.: C 48,28	H 4,88	N 12,99

1,3-Dimethoxy-2-diäthylaminomethyl-benzol (**9b**), siedet bei 0,03 Torr/78-79° Badtemp., Ausbeute: 68% d. Th.

$C_{13}H_{21}NO_2$ (223,3)	Ber.: C 69,92	H 9,48	N 6,27
	Gef.: C 69,94	H 9,69	N 6,38

Pikrat, gelbe Nadeln, Schmp. 109° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{24}N_4O_9$ (452,4)	Ber.: C 50,44	H 5,35	N 12,39
	Gef.: C 50,51	H 5,48	N 12,04

1,3-Dimethoxy-2-[pyrrolidino-N-methyl]-benzol (**9c**), farblose Kristalle, Schmp. 64° (aus Petroläther), Ausbeute: 55% d. Th.

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,3)	Ber.: C 70,55	H 8,65	N 6,33
	Gef.: C 70,23	H 8,68	N 6,29

1,3-Dimethoxy-2-[piperidino-N-methyl]-benzol (**9d**), farblose Nadeln, Schmp. 55° (aus Petroläther), Ausbeute: 49% d. Th.

$C_{14}H_{21}NO_2$ (235,3)	Ber.: C 71,46	H 9,00	N 5,95
	Gef.: C 71,31	H 9,00	N 5,93

1,2,4,5-Tetramethoxy-3-[morpholino-N-methyl]-benzol (**14e**)

Unter Stickstoff wurden 4,0 g 1,2,4,5-Tetramethoxy-benzol in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren 12 ml einer 20proz. Lösung von n  $LiC_4H_9$  in Hexan zutropft. Anschließend wurde noch 40 Min. weitergerührt und sodann eine Suspension von 7,0 g N-Chlormethyl-morpholin in 50 ml absol. Äther zugegeben, wobei eine stark exotherme Reaktion eintrat. Man erhitzte noch 1 Std. unter Rückfluß, ließ abkühlen, versetzte mit Wasser, säuerte an und trennte. Aus der wäßrigen Phase wurde die Base durch Natronlauge freigesetzt, in Äther aufgenommen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Einengen i. Vak. farblose Kristalle, Schmp. 77° (aus Ligroin), Ausbeute: 3,8 g (64% d. Th.).

$C_{15}H_{23}NO_5$ (297,4)	Ber.: C 60,59	H 7,80	N 4,71
	Gef.: C 60,68	H 8,03	N 4,63

Analog wurde 1,2,4,5-Tetramethoxy-3-dimethylaminomethyl-benzol (**14a**) gewonnen als farbloses, bei 0,03 Torr/112° Badtemp. siedendes Öl. Ausbeute: 55% d. Th.

$C_{13}H_{21}NO_4$ (255,3)	Ber.: C 61,16	H 8,29	N 5,49
	Gef.: C 61,25	H 7,99	N 5,96

Pikrat, gelbe Blättchen, Schmp. 138° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{24}N_4O_{11}$ (484,4)	Ber.: C 47,11	H 4,99	N 11,57
	Gef.: C 46,83	H 4,93	N 11,48

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 831]

Abgeschlossen am 11. Juni 1970

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr., 1970. — Printed in Germany  
Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. Harry Auterhoff, 74 Tübingen, Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität; für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer: Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), 694 Weinheim/Bergstr. — Das ausschließliche Recht der Veröffentlichung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält sich der Verlag vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die photomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. — Druckort Leipzig: III-18-127-KB-5000/47/64