

Synthesen mit N-Halogen-aminen

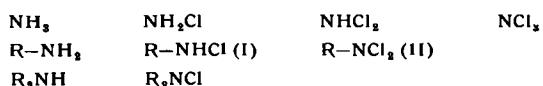
Von Dr. habil. ERNST SCHMITZ*)

Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften Berlin-Adlershof

Aldehyde und von Aldehyden abgeleitete Schiffsche Basen bilden in wäßrig-alkalischer Lösung mit N-Chlor-alkylaminen alkylierte Säureamide. Dagegen entstehen in organischen Lösungsmitteln aus Schiffschen Basen und Chloramin oder N-Chlor-alkylaminen Diaziridine („Isohydrazone“). Hydrolyse dieser heterocyclischen Dreiringe führt zu Mono- bzw. Dialkylhydrazinen. Geeignete N-Dibromamine erleiden beim Belichten in konz. Schwefelsäure zweifache intramolekulare Bromierung. Durch Schließung von zwei Pyrrolidin-Ringen erhält man bicyclische Basen wie Pyrrolizidin oder Endomethylen-piperidin.

Grundlagen

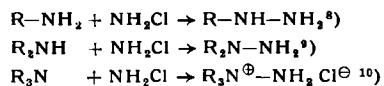
Im Molekül des Ammoniaks lassen sich alle Wasserstoffatome nacheinander durch Chlor ersetzen. Es entsteht zunächst Monochloramin¹⁾), dann das wenig untersuchte Dichloramin²⁾, schließlich der sehr explosive Chlorstickstoff³⁾.



Ebenso ist der Wasserstoff von Aminen durch Chlor er-setzbar. Aus primären Aminen entstehen mit Hypochlorit Monochloralkylamine (I)⁴⁾ und Dichlor-alkylamine (II)⁴⁾. Auch sekundäre Amine tauschen ihren Wasserstoff leicht gegen Chlor aus. N-Brom-Derivate der Amine sind ebenfalls einfach zu erhalten⁵⁾.

Trotz ihrer leichten Zugänglichkeit sind die N-Halogen-amine in der präparativen organischen Chemie relativ wenig angewendet worden. Es gibt zwar viele Einzelbeobachtun-gen, die erkennen lassen, was die energiereichen N-Halo-genamine vermögen⁶⁾. Allgemein anwendbare Verfah-ren sind selten aus diesen Beobachtungen entwickelt worden.

Über die präparativ verwertbaren Umsetzungen des Monochloramins ist kürzlich zusammenfassend berichtet worden⁷⁾. Ziel der neueren Arbeiten war hauptsächlich die Ausweitung der Raschig'schen Hydrazin-Synthese. Es ist heute möglich, primäre, sekundäre und tertiäre Amine mit Chloramin in Hydrazin-Abkömmlinge zu überführen:



In allen Fällen muß mit einem sehr großen Amin-Über-schüß gearbeitet werden, um das Chloramin einigermaßen vollständig umzusetzen (1:4 bis 1:25). Berechnet auf das Amin betragen daher die Ausbeuten an alkylierten Hydrazinen nur wenige Prozent.

Bisher ist es aber in keinem Falle gelungen, eine dieser Hydrazin-Synthesen vom Chloramin auf ein N-Chlor-alkyl-

*) Nach Vorträgen in Stuttgart (28. 4. 1960), Budapest (24. 6. 1960) und Marburg-L. (22. 7. 1960) für den Druck bearbeitet.

¹⁾ W. Marckwald u. M. Wille, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1319 [1923].

²⁾ R. M. Chapin, J. Amer. chem. Soc. 51, 2112 [1929].

³⁾ P. L. Dulong, Ann. chim. phys. (7) 86, 37 [1813].

⁴⁾ A. Berg, Ann. chim. (7) 3, 308 [1894].

⁵⁾ Z. B. N. Kishner, J. prakt. Chem. (2) 64, 113 [1901].

⁶⁾ Z. B. J. Stieglitz u. I. Vosburgh, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2151 [1913]; H. H. Sisler, A. Sarkis, H. S. Ahuja, R. J. Drago u. N. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. 81, 2982 [1959]; H. E. Baumgarten u. J. M. Petersen, ebenda 82, 459 [1960]; E. Bamberger u. E. Renaud, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 1682 [1895]; A. F. Graebe u. P. E. Meyer, J. Amer. chem. Soc. 80, 3939 [1958]; P. Rabe u. P. Rieper, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2167 [1912].

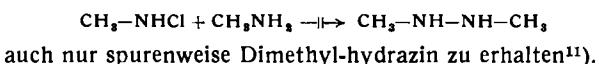
⁷⁾ W. Theilacker u. E. Wegner, Angew. Chem. 72, 127 [1960].

⁸⁾ L. F. Audrieth u. L. H. Diamond, J. Amer. chem. Soc. 76, 4869 [1954].

⁹⁾ R. A. Rowe u. L. F. Audrieth, J. Amer. chem. Soc. 78, 563 [1956].

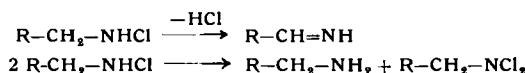
¹⁰⁾ G. M. Omletanski u. H. H. Sisler, J. Amer. chem. Soc. 78, 1211 [1956].

amin zu übertragen. Trotz vieler Versuche ist es nicht ge-lungen durch die einfache Umsetzung



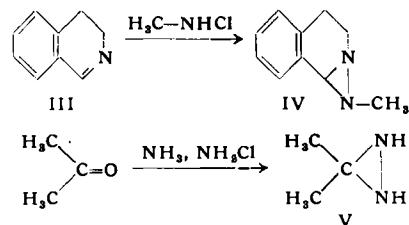
Es gelang lediglich im Falle von α,ω -Diaminen, die Bildung cyclischer Hydrazin-Derivate zu erreichen¹¹⁾.

Schuld am Mißlingen vieler Umsetzungen der N-Chlor-alkylamine ist die intramolekulare HCl-Abspaltung, wobei Aldimine und deren Folgeprodukte entstehen⁴⁻¹¹⁾. Eine weitere unangenehme Nebenreaktion ist die Disproportio-nierung eines Monochloramins in Amin und Dichloramin.



Das Hauptproblem bei der Bearbeitung der N-Halogen-amine ist es daher, genügend reaktionsfähige Partner zu finden, so daß die Umsetzungen mit den Zersetzungreaktionen der N-Halogenamine konkurrieren können.

Eine solche reaktionsfähige Verbindung fanden wir im 3,4-Dihydro-isochinolin (III). III reagiert mit N-Chlor-methylamin zu einem cyclischen Hydrazin-Derivat, für das sich überraschenderweise die Konstitution IV mit einem heterocyclischen Dreiring ergab¹²⁾. Zu dieser Kon-stitution IV führte u.a. der Befund, daß die Verbindung von starken Reduktionsmitteln wie Lithiumalanat nicht verändert wurde. Dadurch entfallen alle Strukturen mit doppelt gebundenem Stickstoff¹³⁾.



Unabhängig davon und fast zur gleichen Zeit berichteten H. J. Abendroth und G. Henrich¹⁴⁾ über ein isomeres Acetonhydrazon (V), das bei der Gasphasenchlorierung des Ammoniaks in Gegenwart von Aceton entstanden war. Offensichtlich handelte es sich bei den beiden Entdeckungen um zwei Varianten der gleichen Reaktion, denn in einem Falle war eine Schiffsche Base (III), im anderen Falle eine Mischung von Keton und Ammoniak mit einem N-Halo-genamin umgesetzt worden.

In der bisherigen Literatur findet man nur eine Synthese des Diaziridin-Ringes beschrieben: die von Ernst Müller¹⁵⁾ gefundene Umsetzung von Azo-dicarbonyl-Verbindungen (VI) mit aliphati-

¹¹⁾ A. Lüttringhaus, J. Jander u. R. Schneider, Chem. Ber. 92, 1756 [1959].

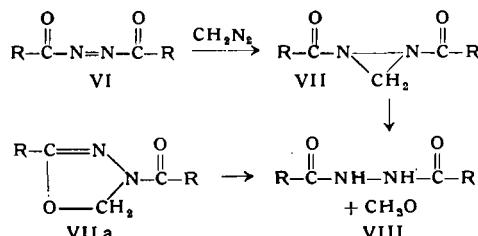
¹²⁾ E. Schmitz, Angew. Chem. 71, 127 [1959].

¹³⁾ E. Schmitz, Habilitationsschrift, Humboldt-Universität Berlin 1959.

¹⁴⁾ Angew. Chem. 71, 283 [1959].

¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 3001 [1914].

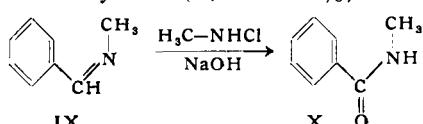
schenen Diazoverbindungen. Der Strukturbeweis dieser Diaziridine (VII) beruht auf der Analyse und der hydrolytischen Spaltung in Hydrazo-dicarbonyl-Verbindung (VIII) und Carbonyl-Verbindung.



Dieger Strukturbeweis ist nicht eindeutig. Auch die hydrolytische Spaltung der Verbindung VIIa würde die gleichen Spaltstücke liefern. Es bedarf daher noch der Klärung, ob in den Müllerschen Verbindungen tatsächlich Diaziridine vorliegen.¹⁶⁾

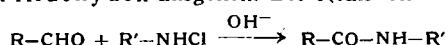
Gewinnung von Säureamiden aus Aldehyden

Versuche, die Diaziridin-Bildung aus N-Halogenaminen zu verallgemeinern, führten erst nach einigen Umwegen zum Ziel. Der erste Schritt einer Verallgemeinerung der Synthese müßte darin bestehen, einfache Schiffssche Basen mit N-Chlor-alkylaminen umzusetzen. Als wir nun Benzyliden-methylamin (IX), das noch einige Ähnlichkeit mit der cyclischen Schiffsschen Base 3,4-Dihydro-isochinolin (III) besitzt, mit N-Chlor-methylamin und Natronlauge umsetzten, isolierten wir als einziges Reaktionsprodukt Benzoësäure-methylamid (X, Ausb. 60%).



Die Methylgruppe des Säureamids entstammt nicht der Schiffsschen Base, sondern dem N-Chlor-methylamin. Geht man nämlich vom Benzyliden-cyclohexylamin aus, so erhält man mit N-Chlor-methylamin ebenfalls Benzoësäure-methylamid.

An Stelle der Schiffsschen Basen kann man auch direkt von den Aldehyden ausgehen. Die Reaktion



ist allgemein anwendbar¹⁷⁾. Es genügt, die wäßrig-alkalische Lösung eines frisch hergestellten N-Chlor-alkylamins mit einer wäßrigen oder methanolischen Lösung eines Aldehyds zu versetzen. Aus m-Nitro-benzaldehyd erhält man so innerhalb einer Minute das Säureamid in 83 % Ausbeute. Weitere Säureamide haben wir aus Formaldehyd, Oenanthaldehyd und Benzaldehyd hergestellt. Präparative Bedeutung besitzt diese Umsetzung dann, wenn die Aldehyde leichter zugänglich sind als die Carbonsäuren. Beispielsweise läßt sich Furfurol mit N-Chlormethylamin in einer Stufe in Brenzschleimsäure-methylamid überführen, während der übliche Weg über die Säure und das Säurechlorid drei Stufen erfordert.

Diaziridine aus Schiffsschen Basen und N-Halogenaminen

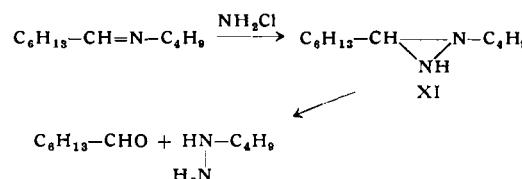
Herstellung von Alkylhydrazinen und N,N'-Dialkylhydrazinen

Die von uns untersuchte Säureamid-Bildung aus Aldehyden oder Schiffsschen Basen vollzieht sich ebenso wie die Raschigsche Hydrazin-Synthese in stark alkalischen wäßrigen Lösungen. Erst als wir zu organischen Lösungsmitteln übergingen, gelang uns die Verallgemeinerung der Diaziridin-Synthese. Beim Vermischen ätherischer Lösungen von

¹⁶⁾ Vgl. R. Huisgen, R. Fleischmann u. A. Eckell, Tetrahedron Letters 1960, Heft 12, S. 1.

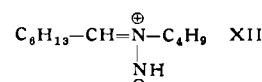
¹⁷⁾ Diplomarbeit D. Murawski, Humboldt-Universität Berlin 1960.

Chloramin und einer Schiffsschen Base erhielten wir unerwartet glatt die gesuchten Dreiringe, zum Beispiel:

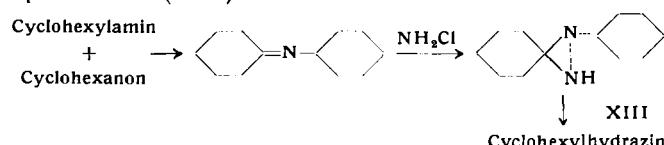


Die Konstitution des 1-Butyl-3-hexyl-diaziridins (XI) folgt unter anderem daraus, daß es mit verdünnten Säuren leicht in Oenanthaldehyd und n-Butylhydrazin spaltbar ist.

Die gleichen Spaltprodukte wären zu erwarten, wenn der Verbindung die dipolare Struktur XII zukäme. Die Eigenschaften sind aber mit der Formulierung gemäß XII nicht zu vereinbaren. Die Verbindung ist wasserunlöslich, aber mit Petroläther mischbar, was gegen die Dipolstruktur XII spricht. Das Fehlen einer nennenswerten Absorption im UV und im Doppelbindungsreich des IR-Spektrums sprechen gegen das Vorliegen einer C=N-Doppelbindung.

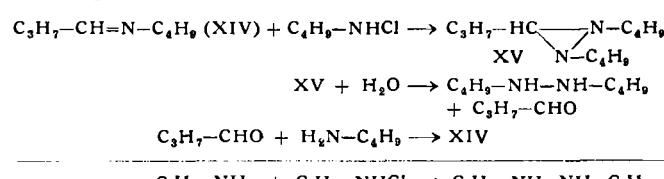


Die Diaziridin-Synthese mit Chloramin ist allgemein anwendbar, wenn man Schiffssche Basen aus aliphatischen Komponenten verwendet. Schiffssche Basen aus Propionaldehyd, Butyraldehyd, Aceton oder Cyclohexanon einerseits und Butylamin, Cyclohexylamin, Benzylamin oder Isopropylamin andererseits geben in allen Fällen die gewünschten Diaziridine. Geht man von der Schiffsschen Base eines Ringketons aus, so hat das entstehende Diaziridin Spirostruktur (XIII).



Die Hydrolyse der Diaziridine stellt ein einfaches Verfahren zur Gewinnung der bisher nur unbequem zugänglichen Alkylhydrazine dar. Die Ausbeute an Cyclohexylhydrazin über das Diaziridin XIII beträgt ca. 50 %, berechnet auf Cyclohexylamin.

Die Diaziridin-Bildung verlief so glatt, daß wir versuchten, N-Chlor-alkylamine an Stelle des Chloramins zu verwenden, obwohl erstere bei der Raschigschen Hydrazin-Synthese völlig versagt hatten¹¹⁾. Zu unserer Überraschung bereitete die Diaziridin-Synthese mit N-Chlor-alkylaminen keine Schwierigkeiten; sie gelang beim ersten Versuch mit fast 60-proz. Ausbeute.

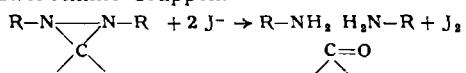


N-Chlor-butylamin addierte sich an Butylen-butylamin (XIV) zu dem Diaziridin-Derivat XV. XV kann hydrolytisch zu Dibutylhydrazin und Butyraldehyd gespalten werden; der zurückgewonnene Butyraldehyd kann mit Butylamin wieder in die Schiffssche Base XIV verwandelt werden. Addiert man die drei Gleichungen, so erhält man als Ergebnis die Umsetzung eines primären Amins mit einem N-Chlor-alkylamin zum Dialkylhydrazin.

Auf dem Umweg über das Diaziridin ist damit die Raschigsche Hydrazin-Synthese auch auf die Synthese von Dialkylhydrazinen ausgedehnt worden. Selbstverständlich können die Alkyl-Reste R verschieden sein und man kann

so unsymmetrische Dialkylhydrazine gewinnen. Wir haben beispielsweise N-Methyl-N'-n-butyl-hydrazin und N-Äthyl-N'-n-butyl-hydrazin hergestellt.

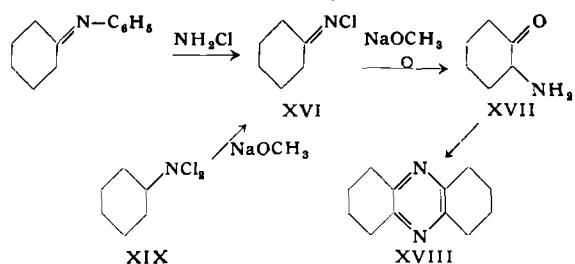
Die Diaziridine haben als stark gespannte Dreiringe einige Besonderheiten. *Abendroth* und *Henrich*¹⁴⁾ wiesen bereits darauf hin, daß ihr Aceton-isohydrazon (V) aus angesäuerten Lösungen von Kaliumjodid zwei Äquivalente Jod freisetzte. Die gleiche Beobachtung machten wir bei allen von uns hergestellten aliphatischen Diaziridinen. Diaziridine, die an einem N-Atom unsubstituiert sind, setzen schon in der Kälte momentan Jod frei, an beiden N-Atomen alkylierte Diaziridine erst beim Erhitzen. In beiden Fällen wird die N-N-Bindung reduktiv geöffnet; es entstehen zwei Amino-Gruppen.



Ganz allgemein neigen die Diaziridine dazu, unter Spaltung der N—N-Bindung zu reagieren. Auch bei der Säurehydrolyse entsteht neben dem alkylierten Hydrazin immer primäres Amin als Nebenprodukt. Auch bei der thermischen Zersetzung beobachtet man das Auftreten von primärem Amin.

Die Diaziridine sind schwache Basen. Die an einem N-Atom alkylierten Vertreter (z. B. XI) sind in verdünnten Säuren löslich. Mit Oxalsäure bilden sie beständige Salze. Auch die Salze machen zwei Äquivalente Jod frei, mit Alkali werden die Diaziridine zurückerhalten. Die Säurelöslichkeit lässt sich zur Reindarstellung heranziehen. Sind beide N-Atome alkyliert (z. B. XV), lösen sich die Verbindungen schwieriger in Säuren. Salzbildung erfolgt dann nur noch mit komplexen Säuren wie Reineckesäure oder Ferrocyanwasserstoffsäure.

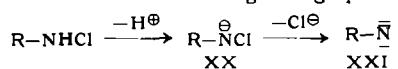
Bisher ist es uns nicht gelungen, Schiffische Basen aromatischer Amine in Diaziridine zu überführen. Bei der Umsetzung von Cyclohexanon-anil mit Chloramin in Äther wurde das Anilin durch das Chloramin verdrängt. Wir isolierten in ca. 60 % Ausbeute Cyclohexanon-chlorimid (XVI).



XVI erleidet mit Natriummethylat eine der *Neber-Umlagerung* vergleichbare Umwandlung in 2-Amino-cyclohexanon (XVII) (charakterisiert als Oktahydro-phenazin (XVIII)). Interessant ist, daß hier mittels Chloramin eine Amino-Gruppe in ein Keton eingeführt wurde.

H. E. Baumgarten und F. A. Bower¹⁸ beschrieben vor einiger Zeit die Überführung von Dichlor-cyclohexylamin (XIX) in XVII, wobei Cyclohexanon-chlorimid (XVI) als Zwischenstufe postuliert wurde. Diese Ansicht der amerikanischen Autoren wird durch unsere Befunde bestätigt.

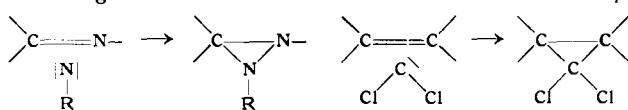
Wenn Chloramin oder ein N-Chlor-alkylamin (I) mit einer *Schiffsschen* Base unter Dreiringbildung reagiert, muß es Wasserstoff und Halogen abspalten. Für den Mechanismus der *Raschigschen* Hydrazin-Synthese ist es gesichert, daß beide Abspaltungen ionisch verlaufen, und daß erst der Wasserstoff und dann das Halogen abgespalten wird¹⁹).



Es ist dagegen noch nicht sichergestellt, ob das Chloramid-Anion (XX) die N—N-Bindung knüpft¹⁹), oder ob XX

erst in Chlorid und ein Gebilde XXI mit Elektronensextett am Stickstoff dissoziiert (Imen bzw. Alkylimen) und dieses Imen erst die reaktionsfähige Zwischenstufe darstellt²⁰).

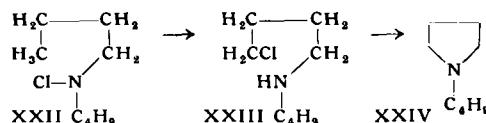
Auch für die Diaziridin-Synthese wird man die Zwischenstufen **XX** und **XXI** zu diskutieren haben. Die Dreiringbildung aus dem Alkylimen **XXI** und der *Schiffsschen* Basestände in Analogie zu der Addition von Dichlorcarben an Olefine²¹).



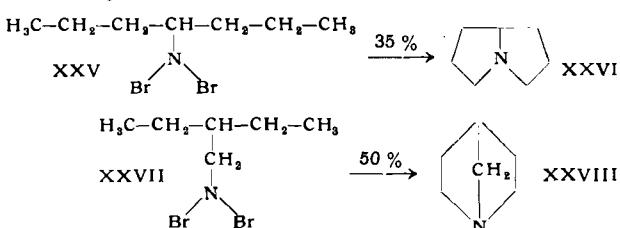
Synthese bicyclischer Basen aus Dibrom-aminen

Die Zersetzung, aber auch die große Reaktionsfähigkeit der Moleküle NH_2Cl und R-NHCl röhrt also daher, daß Halogen und Wasserstoff am gleichen N-Atom stehen. Diese Verbindungen reagieren über Zwischenstufen mit gepaarten Elektronen (XX, XXI). In den N-Halogen-dialkylaminen R_2NX und den N-Dihalogen-alkylaminen RNX_2 fehlt diese Reaktionsmöglichkeit. Diese Verbindungen sind daher merklich stabiler. Hier können unter verschärften Reaktionsbedingungen radikalische Mechanismen zum Zuge kommen.

Erwärmt man beispielsweise N-Chlor-dibutylamin (XXII) in 85-proz. Schwefelsäure, dann erhält man nach der Aufarbeitung N-Butyl-pyrrolidin (XXIV)²²). Diese Reaktion geht auf eine Beobachtung von A. W. Hofmann zurück²³). Nach neueren Untersuchungen amerikanischer Autoren²⁴) tritt dabei eine intramolekulare radikalische Halogenierung ein; der Ring wird erst bei der Aufarbeitung unter alkalischen Bedingungen geschlossen (XXIII → XXIV).



Wir haben versucht, diese Reaktion auf Dibrom-amine zu übertragen; durch zweifachen Pyrrolidin-Ringschluß sollten bicyclische Basen entstehen.



Diese Reaktion ließ sich tatsächlich verwirklichen. 4-Aminoheptan wurde in das Dibromamin (XXV) überführt und dieses in 35-proz. Ausbeute zum Pyrrolizidin cyclisiert, dem Grundkörper der Senecioalkaloide (XXVI)²⁵). Auch Endomethylen-piperidin (XXVIII), ein weiteres bicyclisches System aus zwei Pyrrolidin-Ringen, ist auf dem gleichen Wege zugänglich¹⁷).

Prof. Dr. Alfred Rieche danke ich für die großzügige Förderung dieser Untersuchungen, Frl. Christel Kuck für ihre unermüdliche Mithilfe bei den Versuchen.

Eingegangen am 2. September 1960 [A 99]

²⁰⁾ F. Raschig: Schwefel- und Stickstoffstudien, Verlag Chemie, Leipzig-Berlin 1924, S. 76; U. Wannagat u. H. Kohnen, Angew. Chem. 69, 783 [1957]; I. Jander, Z. anorg. allg. Chem. 280, 264 [1951].

65, 1783 [1957]; J. Jander, Z. anorg. allg. Chem. 280, 264 [1955].
 21) W. v. E. Doering u. A. K. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. 76, 6162 [1954].

22) G. H. Coleman, G. Nichols u. T. F. Martens, Org. Syntheses 25, 14 [1945].

23) Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 109 [1885].

²⁴) S. Wawzonek u. T. P. Culbertson, J. Amer. chem. Soc. 81, 3367 [1959]; E. J. Corey u. W. R. Hertler, ebenda 82, 1657 [1960].

²⁵⁾ E. Schmitz u. D. Murawski, Chem. Ber. 93, 754 [1960].