

15. Die Lösung von 1 g *16-Methyl-berberiniumchlorid* in 100 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde mit 0.4 g Lithiumboranat auf dem Wasserbad 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung wie oben ergab 0.75 g farblose Kristalle, die nach einmaligem Umlösen aus Methanol bei 212° schmolzen; der Misch-Schmp. mit *16-Methyl-16,17-dihydro-9-desoxy-berberin*¹⁶⁾ war ohne Depression.

16. 0.5 g *16-Methyl-9-propyl-9-desoxy-berberin*¹⁸⁾ wurden in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 0.3 g Lithiumboranat durch 3 stdg. Kochen reduziert. Die Aufarbeitung wie 15. lieferte 0.45 g grünlichgelbe schieuwinklige Blättchen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol und Filtration über Aluminiumoxyd farblos waren und bei 163—164° schmolzen. Der Misch-Schmp. mit *16-Methyl-9-propyl-16,17-dihydro-9-desoxy-berberin*¹⁹⁾ vom Schmp. 164° war ohne Depression.

HORST BÖHME, EBERHARD MUNDLOS und OTTO-ERICH HERBOTH

ÜBER DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN α -HALOGENIERTER AMINE

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 18. Juni 1957)

Bei der Umsetzung von ditertiären Basen der Diamino-methan-Reihe mit Chlor entstehen *N*-Chlor-dialkylamine neben Dialkyl-chlormethyl-aminen, die durch Umsetzung mit Silbersalzen, Cyanwasserstoff oder Organomagnesium-verbindungen charakterisiert werden.

Angaben über α -halogenierte Amine findet man im Schrifttum nur spärlich. J. Houben und H. R. Arnold¹⁾ wollen durch Umsetzung von Methyl-chlormethyl-sulfat mit Diäthylamin Chlormethyl-diäthyl-amin gewonnen haben und L. W. Jones und H. F. Whalen²⁾ mit Dimethylamin in analoger Weise Chlormethyl-dimethyl-amin; in beiden Fällen konnten aber die Reaktionsprodukte nicht isoliert, sondern lediglich in Form von Chloroplatinaten analysiert werden. Von uns wurden α -halogenierte Amine als Zwischenprodukte angenommen, einerseits bei der thermischen Zersetzung der Halogen-Additionsprodukte tertärer Amine³⁾ und andererseits beim Zerfall monoquartärer Salze der Methylendiamin-Reihe⁴⁾; Versuche zur Isolierung dieser Zwischenprodukte schlugen aber fehl.

In anderem Zusammenhang konnten wir nun vor einiger Zeit nachweisen, daß Mercaptale bei tiefen Temperaturen mit Chlor zu einem äquimolaren Gemisch von Alkyl-schweifel-chlorid und α -halogeniertem Thioäther aufspalten⁵⁾. Die häufig zu beobachtende Ähnlichkeit im Reaktionsverhalten analoger Schwefel- und Stickstoff-

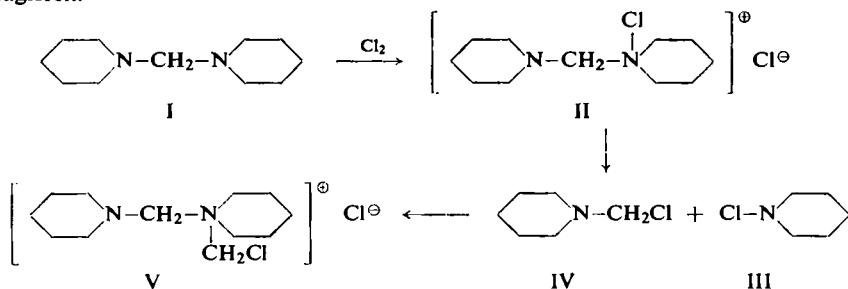
¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1568 [1908]. ²⁾ J. Amer. chem. Soc. 47, 1343 [1925].

³⁾ H. BÖHME und W. KRAUSE, Chem. Ber. 84, 170 [1951].

⁴⁾ H. BÖHME und N. KREUTZKAMP, Naturwissenschaften 40, 340 [1953]; S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 [1953].

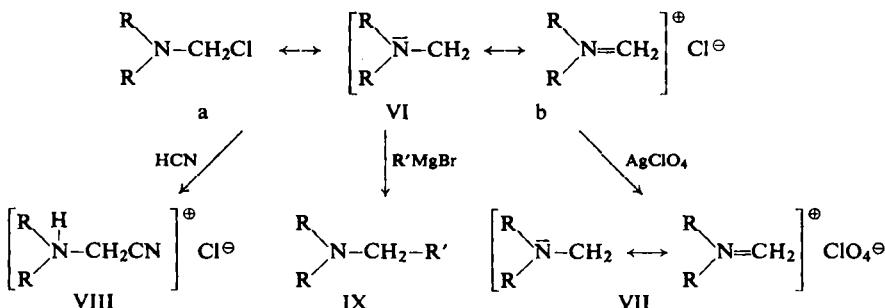
⁵⁾ H. BÖHME und H. J. GRAN, Liebigs Ann. Chem. 577, 60 [1952].

verbindungen veranlaßte uns deshalb, auch die Einwirkung von Chlor auf die den Mercaptalen entsprechenden tertären Basen der Diamino-methan-Reihe zu untersuchen. Vereinigten wir unter Luftabschluß und Rühren bei -50° Lösungen von Dipiperidino-methan (I) und Chlor in Tetrachlorkohlenstoff, so war eine kristalline, nur bei tiefen Temperaturen beständige Verbindung zu isolieren, nach Analyse und chemischem Verhalten wahrscheinlich das Additionsprodukt II. Ließen wir die tiefgekühlte Aufschämmung dieser Substanz in Tetrachlorkohlenstoff sich allmählich unter Luftabschluß auf Zimmertemperatur erwärmen, so trat Spaltung ein in N-Chlor-piperidin (III) einerseits und eine farblose, kristallisierte Substanz andererseits, die sehr hygroskopisch war und in Berührung mit Wasser sofort in äquimolare Mengen Formaldehyd und Piperidin-hydrochlorid zerfiel. In Analogie zur Chlorolyse der Mercaptale⁵⁾ sollte bei dieser Umsetzung N-Chlormethyl-piperidin (IV) entstehen; wir vermuteten zunächst, daß die isolierte salzartige Substanz ein Polymerisationsprodukt von IV wäre, dessen Bildung wir in Bestätigung früherer Beobachtungen³⁾ durch die Annahme zu verstehen suchten, daß α -halogenierte Amine monomer nicht beständig sind, sondern unter intermolekularer Ammoniumsalzbildung weiter reagieren.



Für diese Annahme schien uns vor allem zu sprechen, daß die isolierten Produkte in fast allen indifferenten Lösungsmitteln unlöslich waren; dagegen sprach allerdings ihr außerordentlich großes Reaktionsvermögen, das ihre Gewinnung nur in geschlossener Apparatur unter möglichst vollständigem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit ermöglicht. Eine Klärung wurde schließlich dadurch erreicht, daß wir im Acetonitril ein Lösungsmittel fanden, in dem die Substanz unzersetzt löslich war und in dem somit Umsetzungen durchgeführt werden konnten. Es ließ sich zum Beispiel das gesamte Halogen der gelösten Substanz als Silberchlorid fällen, was beim Vorliegen eines Ammoniumsalzes vom Typ V nicht zu erwarten wäre, hingegen dann, wenn es sich um das α -halogenierte Amin IV handelte. Dessen salzartiger Charakter ist zu verstehen, wenn man im Sinne unserer früher vertretenen Auffassung⁴⁾ eine Mesomerie mit dem resonanzstabilisierten Carbenium- bzw. Immoniumion (VIb) annimmt. Im Einklang damit stehen auch weitere Umsetzungen. Mit Silberperchlorat in Acetonitril gelang uns z. B. die Darstellung des Perchlorats VII, eines gleichfalls kristallinen Produktes, das von ähnlicher Reaktionsfähigkeit ist wie das Chlorid und in Berührung mit Wasser in äquimolare Mengen Piperidiniumperchlorat und Formaldehyd zerfällt. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang ferner die Solvolyse durch wasserfreie Blausäure, die in quantitativer Ausbeute das Hydrochlorid des bereits bekannten, substituierten

Aminoacetonitrils (VIII) liefert, sowie die Umsetzung mit Organomagnesiumverbindungen in Äther, die zu gleichfalls bekannten tertiären Aminen (IX) führt.



Auch die mit anderen Bis-dialkylamino-methanen durchgeföhrten Chlorolysen führten in allen Fällen zum Ziel, und wir haben auf diesem Wege u.a. *Dimethyl-chlor-methyl-amin*, *Chlormethyl-diäthyl-amin*, *Methyl-chlormethyl-benzyl-amin*, *Chlormethyl-dibenzyl-amin* und *N-Chlormethyl-morpholin* dargestellt. Nur im Interesse einer einfacheren Nomenklatur sprechen wir von α -halogenierten Aminen, während auf Grund des chemischen und physikalischen Verhaltens dieser Verbindungen zweifellos die Formulierung als resonanzstabilisierte Carbenium-Immonium-Salze richtiger ist; letztere läßt auch besser die nahe Verwandtschaft zu den schon länger bekannten Salzen von Schiffsschen Basen bzw. deren Alkylierungsprodukten erkennen⁶⁾.

Die Eigenschaften der von uns isolierten α -halogenierten Amine legten schließlich nahe, daß bereits J. v. BRAUN und E. RÖVER⁷⁾ durch Einwirkung von Bromcyan auf Bis-dimethylamino-methan neben Dimethyl-cyanamid *Dimethyl-brommethyl-amin* isolierten und damit den ersten Vertreter dieser Verbindungsklasse in der Hand hatten, ohne dies allerdings erkannt zu haben. Schon früher hatten wir an der v. BRAUNSchen Formulierung der von ihm isolierten Substanz als diquartäres Ammoniumsalz Zweifel geäußert³⁾ und vermutet, daß es sich um das gleiche Produkt handelt, das wir bei der Zersetzung von Trimethylamin-dibromid erhalten hatten und das nach unseren heutigen Kenntnissen Dimethyl-brommethyl-amin ist. Der Beweis für diese Annahme ließ sich dadurch erbringen, daß die v. BRAUNSche Substanz die gleichen Umsetzungen einging wie das durch Chlorolyse von Bis-dimethylamino-methan erhaltene Produkt. Die Einwirkung von Bromcyan auf Diamino-methane ist also ein zweiter Weg in die Klasse der α -halogenierten Amine. Über weitere Wege wird demnächst berichtet.

Den FARBWERKEN HOECHST AG. und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG. sind wir für die Überlassung sekundärer Amine zu großem Dank verpflichtet.

⁶⁾ Auf die Beziehungen zwischen α -halogenierten Aminen und Dialkyl-Immoniumsalzen dürften erstmals T. D. STEWART und W. E. BRADLEY (J. Amer. chem. Soc. **54**, 4172 [1932]) hingewiesen haben, denen es angeblich auch gelang — allerdings nur einmal und nicht reproduzierbar —, durch Hydrolyse von Diäthylaminomethyl-methyl-äther mit wäsr. n HCl das Hexahydrat $[\text{CH}_2=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^{\oplus} \text{Cl}^{\ominus} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ zu isolieren. Über das Auftreten resonanzstabilisierter Carbenium-Immonium-Salze als Zwischenprodukte der MANNICH-Reaktion vgl. H. HELLMANN und G. OPIRZ, Angew. Chem. **68**, 265 [1956].

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1196 [1903].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Wesentlich für die Durchführung der Versuche war ein möglichst vollständiger Ausschluß von Wasser. Es wurde eine Schließapparatur verwandt, mit deren Hilfe sowohl Umsetzungen als auch Absaugen, Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff durchgeführt werden konnten und Filtrate sowie Niederschläge ohne Zutritt der Außenluft in andere Gefäße überzuführen waren. Vor Inbetriebnahme wurden sämtliche Teile der Apparatur durch mehrfaches Evakuieren, Erwärmen und Durchleiten von trockenem Stickstoff von Feuchtigkeit befreit. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden gleichfalls unmittelbar vor Ausführung der Versuche durch geeignete Methoden getrocknet und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit nach Möglichkeit direkt in die Reaktionsgefäße hineindestilliert. Die Reaktionsprodukte wurden im allgemeinen unter trockenem Stickstoff aufbewahrt.

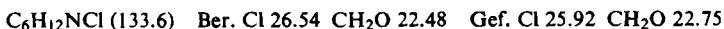
Umsetzung von Dipiperidino-methan mit Chlor

1. Bei -50° . 10.5 g *Dipiperidino-methan*, in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, wurden unter Luftabschluß, Röhren und Kühlen mit Kohlensäureschnee allmählich mit 4.1 g *Chlor* in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Die ausgefallene farblose Substanz wurde abgesaugt und bei 0° i. Vak. getrocknet. Beim Erwärmen der trockenen Substanz auf Zimmertemperatur beobachtet man Zersetzung unter Wärmeentwicklung und Braunfärbung.

$C_{11}H_{22}N_2Cl_2$ (253.2)	Ber. Cl (gesamt)	28.01	Cl^\ominus	14.00
	Gef. Cl	29.24 (PARR-Bombe)	Cl^\ominus	14.73 (nach VOLHARD)

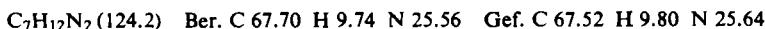
2. Bei Zimmertemperatur. 10.0 g *Dipiperidino-methan*, in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, wurden, wie beschrieben, mit 3.8 g *Chlor* in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Die unter Erwärmung ausfallende, farblose Substanz wurde abgesaugt, mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Zur Analyse wurde in Wasser, das sich in einem 100-ccm-Meßkolben befand, eingewogen, durch Umschwenken gelöst, mit Wasser zur Marke aufgefüllt und in aliquoten Teilen Halogenionen nach VOLHARD und Formaldehyd nach der Oxim-Methode⁸⁾ titriert.



Die abgesaugte Tetrachlorkohlenstofflösung wurde anschließend i. Vak. fraktioniert und ergab 4.9 g (76% d. Th.) *N-Chlorpiperidin* vom Sdp.₁₂ 42°.

Piperidino-acetonitril: Wie vorstehend aus 10 g *Dipiperidino-methan* und 3.8 g *Chlor* erhaltenes *N-Chlormethyl-piperidin* wurde unter Außenkühlung mit Eis mit *Cyanwasserstoff* übergossen, wobei unter Erwärmung Umsetzung eintrat. Überschüssige Blausäure wurde i. Vak. abgesaugt, das zurückbleibende Salz in Wasser gelöst, Kaliumhydroxyd zugefügt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen wurde fraktioniert, Sdp.₁₂ 91°, Schmp. 19°, Ausb. 5.5 g (83% d. Th.).



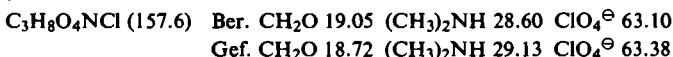
Dimethyl-brommethyl-amin: Durch Umsetzung von 5.0 g *Bis-dimethylamino-methan* und 5.0 g *Bromcyan* in absol. äther. Lösung unter Kühlung. Das ausfallende farblose Produkt wurde unter Luftabschluß abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet.



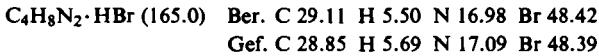
⁸⁾ W. KRAUSE, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland **90**, 218 [1951].

⁹⁾ H. BÖHME und W. LEHNERS, Liebigs Ann. Chem. **595**, 175 [1955].

Umsetzung mit Silberperchlorat: Die durch Spaltung von *Bis-dimethylamino-methan* und *Bromcyan* erhaltene Substanz wurde mit Acetonitril angeschlämmt und tropfenweise unter Schütteln eine Lösung von *Silberperchlorat* in Acetonitril zugegeben, bis sich kein Silberhalogenid mehr abschied. Unter Luftabschluß wurde abgesaugt, das Filtrat i. Vak. verdampft, der getrocknete, farblose Rückstand zur Analyse in Wasser eingewogen und in aliquoten Teilen Formaldehyd (nach der Oxim-Methode¹⁰⁾), Perchloration (als Nitronperchlorat) sowie Dimethylamin durch Destillation im Stickstoffstrom nach Zusatz überschüssiger Natronlauge⁹⁾ ermittelt.



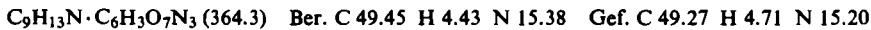
Dimethylamino-acetonitril-hydrobromid: Durch Umsetzung von 6.0 g *Bis-dimethylamino-methan* mit 6.0 g *Bromcyan* erhaltene Substanz wurde in *Cyanwasserstoff* gelöst, wobei unter Erwärmung Umsetzung eintrat. Überschüssige Blausäure wurde i. Vak. entfernt und die zurückbleibenden, farblosen Kristalle aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 157°, Ausb. 7.4 g (79 % d. Th.).



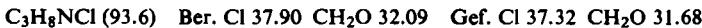
Durch Zugabe von Lauge wurde aus dem Hydrobromid die Base in Freiheit gesetzt, Sdp.-740 137°.

Dimethyl-benzyl-amin: Zu der durch Umsetzung von 6.0 g *Bis-dimethylamino-methan* und 6.0 g *Bromcyan* erhaltenen Substanz ließ man unter Kühlung überschüssige äther. *Phenyl-magnesium-bromid*-Lösung zutropfen, fügte nach beendeter Reaktion Eiswasser zu, trennte die äther. Schicht ab, trocknete und destillierte. Sdp.₁₂ 64–66°; Ausb. 5.8 g (75 % d. Th.).

0.3 g des Amins wurden in 100 ccm Äther gelöst und 0.5 g Pikrinsäure zugefügt. Das Pikrat bildete lange Nadeln vom Schmp. 96° (aus Alkohol) (Lit.¹⁰⁾: 96°).



Analoge Umsetzungen gab *Dimethyl-chlormethyl-amin*, das aus 14.4 g *Bis-dimethylamino-methan* und 10.0 g *Chlor* in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff in Form farbloser Kristalle erhalten wurde.



N-Chlormethyl-morpholin: Zu 10.0 g *Dimorpholino-methan*, in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, ließ man unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung 4.0 g *Chlor* in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff zutropfen. Das ausgefallene, farblose Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und i. Vak. auf 70–80° erhitzt, wobei 5.0 g (68 % d. Th.) farbloser Kristalle erhalten wurden.



Beim anschließenden Fraktionieren des abgesaugten Tetrachlorkohlenstoffs ging *N-Chlormethyl-morpholin* beim Sdp.₁₀ 36° als farblose, stechend riechende Flüssigkeit über.

Chlormethyl-diäthyl-amin: Aus 10 g *Bis-diäthylamino-methan* und 4.5 g *Chlor* in 90 ccm Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßig unter Eiskühlung.



Analog wurden *Chlormethyl-di-n-propyl-amin* und *Chlormethyl-diisopropyl-amin* als gelblich weiße Kristallmasse isoliert, *Chlormethyl-di-n-butyl-amin* hingegen als gelbliches, in Tetrachlorkohlenstoff unlösliches Öl.

¹⁰⁾ J. v. BRAUN, M. KÜHN und O. GOLL, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2335 [1926].

Chlormethyl-dibenzyl-amin: Die durch Zugabe von 1.8 g *Chlor* in 35 ccm Tetrachlorkohlenstoff zu 10.0 g *Bis-dibenzylamino-methan* in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff erhaltenen, gelb gefärbten Kristalle wurden beim Erhitzen am Rückflußkühler farblos.

$C_{15}H_{16}NCl$ (245.8) Ber. Cl 14.43 Gef. Cl 14.24

Aus *N,N'-Dimethyl-N,N'-dibenzyl-methylenediamin*¹¹⁾ wurde *Methyl-chlormethyl-benzyl-amin* zunächst als Öl erhalten, das bald in eine farblose Kristallmasse überging, die durch schwaches Erwärmen i. Vak. getrocknet wurde.

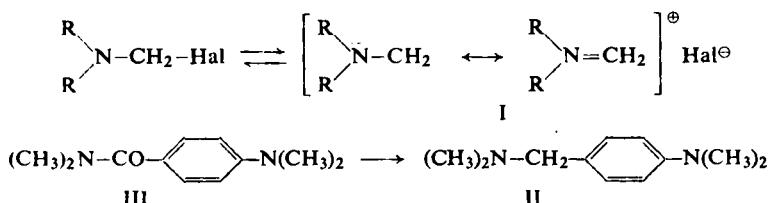
HORST BÖHME, EBERHARD MUNDLOS, WALTER LEHNERS und OTTO-ERICH HERBOTH

ÜBER UMSETZUNGEN α -HALOGENIERTER AMINE IN ANALOGIE ZU REAKTIONEN VON DIAZONIUMSALZEN

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 18. Juni 1957)

Aromatische Amino- oder Hydroxyverbindungen werden bei der Umsetzung mit α -halogenierten Aminen im Kern aminomethyliert. Aliphatische Diazoverbindungen reagieren mit α -halogenierten Aminen unter Bildung von β -halogenierten Aminen.

α -halogenierte Amine entstehen durch Spaltung von Bis-dialkylamino-methanen mit Chlor oder Bromcyan; sie sind auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens als resonanzstabilisierte Carbenium-Immonium-Salze (I) zu formulieren¹⁾. Die Betrachtung der Immonium-Grenzformel legte es nahe, nach Ähnlichkeiten im reaktiven Verhalten dieser Verbindungen mit den Diazoniumsalzen zu suchen. Wir setzten deshalb zunächst unsere Verbindungen mit aromatischen Hydroxy- oder Aminoverbindungen um, die eine kupplungsfähige freie Stelle im Molekül enthalten.



Dimethyl-chlormethyl-amin (I, R = CH₃, Hal = Cl) reagierte in Acetonitril oder Dimethylformamid mit Dimethylanilin-hydrochlorid unter Erwärmung und Abscheidung eines farblosen Dihydrochlorids, aus dem durch Lösen in Wasser und Zugabe von Lauge eine Base abgeschieden wurde, die in ihren Eigenschaften mit dem von

¹¹⁾ C. MANNICH und R. KUPHAL, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 322 [1912].

11) H. BÖHME, E. MUNDLOS und O.-E. HERBOTH, Chem. Ber. **90**, 2003 [1957], vorstehend.