

HORST BÖHME, HORST ELLENBERG, OTTO-ERICH HERBOTH
und WALTER LEHNERS

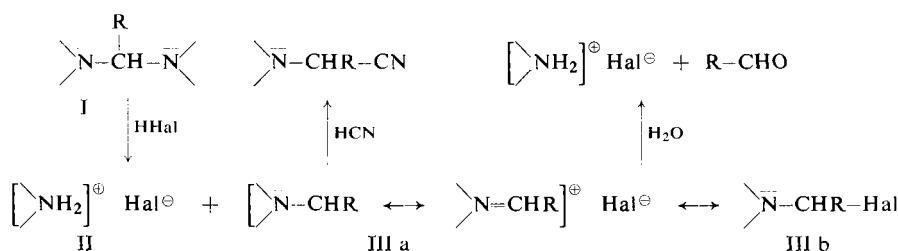
Über α -halogenierte Amine, VI¹⁾

Über die Spaltung von Aminalen höherer Aldehyde mit Halogenwasserstoff und die Anlagerung von Chlorwasserstoff an Enamine

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 21. März 1959)

α -Halogenierte Amine des Typs R—CHCl—NR₂ entstehen durch Spaltung von Aminalen (I) aliphatischer oder aromatischer Aldehyde mit Halogenwasserstoff oder durch Umsetzung von Enaminen (XIII) mit Halogenwasserstoff.

Chlormethyl-dialkyl-amine (III; R=H), die auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens als mesomeriestabilisierte Carbenium-Immonium-Salze zu formulieren sind, lassen sich aus den durch Umsetzung von Formaldehyd und sekundären Aminen entstehenden Tetraalkyl-diamino-methanen (I; R=H) durch Umsetzung mit Chlor²⁾ oder Halogenwasserstoffen³⁾ gewinnen. Die zweite Darstellungsweise, bei der daneben Dialkyl-ammoniumhalogenide (II) entstehen, läßt sich auch auf Diaminomethan-Derivate ausdehnen, die in der Methylengruppe durch Alkyl- oder Arylreste monosubstituiert sind. Diese Verbindungen sind Abkömmlinge der höheren Homologen des Formaldehyds, sie sind formal und in ihrem Reaktionsverhalten die Stickstoff-Analoga der Acetale oder Mercaptale; um dies auch durch die Nomenklatur deutlich zu machen, könnte man Verbindungen dieses Typs als Aminale der zugehörigen Aldehyde bezeichnen⁴⁾.



Aminale höherer aliphatischer Aldehyde⁵⁾ gehen bei der Destillation unter Abspaltung von sekundärem Amin in Enamine (XIII) über, so daß ihre Reinigung meist Schwierigkeiten macht. Dies trifft nicht zu für die kristallinen Aminale des Benzalde-

1) V. Mitteil.: H. BÖHME und D. MORF, Chem. Ber. **91**, 660 [1958].

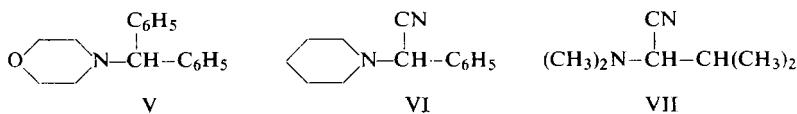
2) H. BÖHME, E. MUNDLOS und O.-E. HERBOTH, Chem. Ber. **90**, 2003 [1957].

3) H. BÖHME, W. LEHNERS und G. KEITZER, Chem. Ber. **91**, 340 [1958].

4) H. BÖHME, Angew. Chem. **68**, 224 [1956].

5) C. MANNICH und H. DAVIDSEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2106 [1936].

hyds⁶⁾, bei denen eine Enaminbildung nicht möglich ist; unzersetzt destillierbar ist auch Isobutyraldehyd-tetramethyl-aminal⁷⁾, weil die Verzweigung in β -Stellung die thermische Spaltung erschwert. Diese Verbindungen sind deshalb als Ausgangsmaterialien besonders geeignet. Wir lösten das Aminal aus Benzaldehyd und Morpholin⁸⁾ in einem Acetonitril/Äther-Gemisch und versetzten unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff in Acetonitril. Das ausgeschiedene Morpholin-hydrochlorid wurde abfiltriert und die Mutterlauge i. Vak. eingeengt. Es hinterblieb ein gelber, kristalliner Rückstand, der sich aus Acetonitril umkristallisieren ließ und dessen Analyse auf ein mit 20% Morpholin-hydrochlorid verunreinigtes *N*-[α -Chlor-benzyl]-morpholin hinwies. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung entstand bei der Umsetzung mit Phenyllithium in Äther das bereits auf anderem Wege dargestellte *N*-Benzhydrylmorpholin (V)⁹⁾. In ähnlicher Weise ließ sich das Aminal aus Benzaldehyd und Piperidin⁶⁾ spalten. Wieder wurde ausgeschiedenes Piperidin-hydrochlorid abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Um im Rückstand enthaltenes α -halogeniertes Amin nachzuweisen, lösten wir in Cyanwasserstoff und erhielten in einer Ausbeute von 64% d. Th. (bezogen auf das eingesetzte Aminal) das Hydrochlorid des bekannten *N*-[α -Cyan-benzyl]-piperidins (VI)¹⁰⁾. Anschließend wurde Isobutyraldehydtetramethyl-aminal⁷⁾ in ätherischer Lösung mit Chlorwasserstoff gespalten. Das sich ausscheidende Salz bestand nach der Analyse aus einem Gemisch von 44% α -halogeniertem Amin und 56% Dimethylamin-hydrochlorid; bei der anschließenden Umsetzung mit Cyanwasserstoff wurde dementsprechend das bereits beschriebene¹¹⁾ α -Dimethylamino-isovaleronitril (VII) isoliert in einer Ausbeute von 92% d. Th., bezogen auf das im Gemisch vorliegende α -halogenierte Amin. Betont muß allerdings werden, daß aus der Solvolyse mit Wasser oder Cyanwasserstoff Schlüsse nur gezogen werden können, wenn man das isolierte Salzgemisch vorher sehr sorgfältig wäscht, um sowohl Reste von Aldehyd und sekundärem Amin zu entfernen, wie Enamin oder unverändertes Aminal, das selbst mit überschüssigem Cyanwasserstoff unter lebhafter Erwärmung Dialkylamino-acetonitril-Derivate bildet.



Mit ähnlichen Ergebnissen ließen sich andere Aminale, z. B. des Acetaldehyds, Propionaldehyds und n-Butyraldehyds mit Piperidin, Morpholin oder Diäthylamin durch Chlorwasserstoff spalten; in allen Fällen wurden Gemische aus α -halogeniertem Amin und sekundärem Ammoniumsalz erhalten, die jeweils analysiert bzw. weiter um-

⁶⁾ W. LAUN, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 678 [1884].

⁷⁾ S. HÜNIG und E. BENZING, Dissertat. E. BENZING, Univ. Marburg (Lahn) 1956.

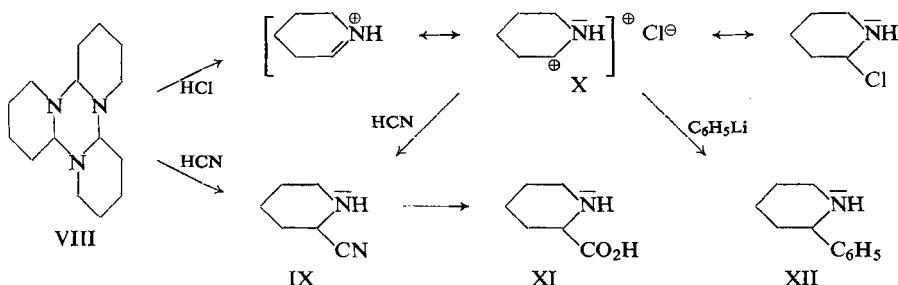
⁸ M. ZIEF und J. P. MASON, J. org. Chemistry **8**, 1 [1943]; H. A. COOK und S. F. COX, J. chem. Soc. [London] **1949**, 2345.

⁹ N. H. CROMWELL, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1857 [1947]; A. TH. STEWART JR. und C. R. HAUSER, ebenda **77**, 1098 [1955].

¹⁰⁾ E. KNOEVENAGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4086 [1905].

¹¹) D. B. LUTEN JR., J. org. Chemistry 3, 588 [1939].

gesetzt wurden. Ein ringförmiges Aminal schließlich ist α -Tripiperidein (VIII)¹²⁾, das im Sinne dieser Auffassung beim Lösen in Cyanwasserstoff unter lebhafter Erwärmung 81 % d. Th. 2-Cyan-piperidin (IX) lieferte, ein Öl, dessen Pikrat und Hydrochlorid gut kristallisierten und das sich durch Erhitzen mit Barytwasser zu der bereits beschriebenen Piperidin-carbonsäure-(2) (XI)¹³⁾ verseifen ließ. Mit Halogenwasserstoff sollte infolgedessen das durch ein sekundäres Stickstoffatom charakterisierte α -halogenierte Amin (X) entstehen. Tatsächlich erhielten wir mit 3 Äquivv. Chlorwasserstoff in ätherischer Lösung ein Salz, das sich wie erwartet verhielt. Einerseits wurde durch Lösen in Cyanwasserstoff mit einer Ausbeute von 95 % d. Th. 2-Cyan-piperidin (IX) erhalten, und andererseits lieferte die Umsetzung mit Phenyllithium in ätherischer Lösung 2-Phenyl-piperidin (XII)¹⁴⁾ in einer Ausbeute von 49 % d. Th. Da α -Tripiperidein nach den Untersuchungen von C. SCHÖPF, H. ARM und H. KRIMM¹²⁾ in saurer Lösung Δ^1 -Piperidein bildet, kann man die Umsetzung mit Chlorwasserstoff aber auch über intermediär entstandenes Δ^1 -Piperidein erklären, das als SCHIFFSche Base den Halogenwasserstoff unter Bildung des α -halogenierten Amins X anzugliedern vermag. Die Möglichkeit dieser Umsetzung dürfte ohne weiteres gegeben sein, und andere SCHIFFSche Basen reagieren in dieser Weise, wie das Beispiel des Benzalanilins lehrte.



Nach den Untersuchungen von G. STORK, R. TERREL und J. SMUSZKOVICS¹⁵⁾ über die Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Enamin-Abkömmlingen des Cyclohexanons sollte ein weiterer Weg zu den vorstehend beschriebenen α -halogenierten Aminen endlich die Anlagerung von Halogenwasserstoff an die nach den Untersuchungen von C. MANNICH und H. DAVIDSEN⁵⁾ bei der thermischen Spaltung der Aminalen entstehenden Enamine XIII sein. Wir erhielten aus 1-Morpholino-buten-(1)¹⁶⁾ in ätherischer Lösung auf Zugabe von Chlorwasserstoff unter Kühlung ein salzartiges Reaktionsprodukt, das in Berührung mit Feuchtigkeit sofort unter Bildung von Butyraldehyd und Morphin-hydrochlorid zerfiel. Durch Lösen in Cyanwasserstoff wurde daraus α -Morpholino-valeronitril (XV) erhalten, das bereits beschrieben ist¹⁷⁾ und das wir andererseits durch Chlorwasserstoff-Spaltung aus dem Aminal von n-Butyr-

¹²⁾ C. SCHÖPF, H. ARM und H. KRIMM, Chem. Ber. **84**, 690 [1951].

¹³⁾ A. LADENBURG, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 640 [1891].

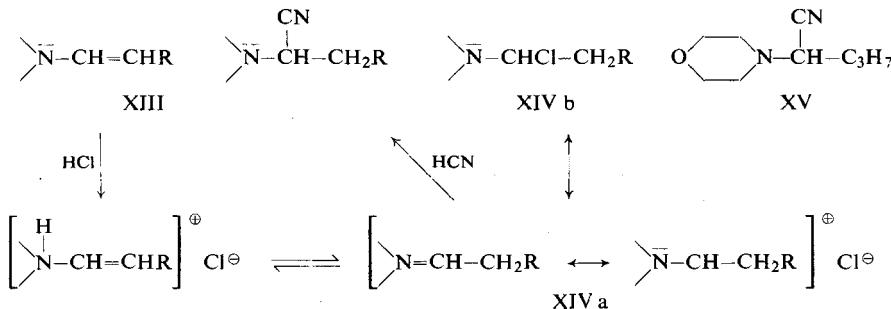
¹⁴⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2010 [1908].

¹⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **76**, 2029 [1954].

¹⁶⁾ P. L. DE BENNEVILLE und J. H. MACARTNEY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3073 [1950].

¹⁷⁾ R. H. HENRY und W. M. DEHN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2806 [1950].

aldehyd und Morpholin gewinnen konnten. Auch das seit langem bekannte α -Piperidino-buturonitril¹⁸⁾ wurde aus *N*-Propenyl-piperidin in entsprechender Weise erhalten. Wir haben auf die Darstellung α -halogenierter Amine durch Umsetzung von Enaminen mit Halogenwasserstoffen bereits früher hingewiesen⁴⁾. G. OPITZ und H. W. SCHUBERT¹⁹⁾ untersuchten kürzlich auf dem gleichen Wege gewonnene, analysenreine Produkte spektrographisch und schrieben ihnen die Immoniumstruktur XIV a zu.



Für finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten sind wir dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, für großzügige Überlassung von Chemikalien den FARBWERKEN HOECHST AG. verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Um wie bei früheren Versuchen einen möglichst vollständigen Ausschluß von Wasser zu gewährleisten, wurde eine Schliff-Apparatur verwandt, die es erlaubte, Umsetzungen und Absaugen sowie Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter sorgfältig getrocknetem Stickstoff durchzuführen und Filtrate sowie Niederschläge ohne Zutritt der Außenluft in andere Gefäße überzuführen. Vor Inbetriebnahme wurden alle Teile der Apparatur von anhaftender Feuchtigkeit soweit als möglich befreit. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden nach vorhergehendem Trocknen unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit nach Möglichkeit direkt in die Reaktionsgefäße hinein destilliert.

N-/ α -Chlor-benzyl-morpholin

Zu einer Lösung von 3.0 g *HCl* in 25 ccm Acetonitril ließ man bei -15° 9.5 g *N,N'*-Benzyliden-di-morpholin⁸⁾ in einer Mischung von 30 ccm Acetonitril und 20 ccm Äther zutropfen. Das ausfallende Morphin-hydrochlorid wurde abfiltriert, die Mutterlauge i. Vak. eingedampft, der Rückstand bei 50°/0.02 Torr getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 8.2 g eines 81-proz. Produktes (87 % d. Th.).

Zur Analyse wurde das Gemisch 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 Aldehyd nach der Oxim-Methode titriert. Ber. Cl 19.1, C₆H₅CHO 40.6; gef. Cl 19.0, C₆H₅CHO 40.5.

N-Benzhydryl-morpholin (V): 9.0 g vorstehend beschriebener Substanz wurden mit absol. Äther angeschlämmt und unter Kühlung eine äther. Lösung der äquiv. Menge *Phenyllithium*

¹⁸⁾ J. v. BRAUN, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2113 [1908].

¹⁹⁾ Angew. Chem. **70**, 247 [1958].

tropfenweise zugegeben. Nach $1/2$ stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde erkalten gelassen, Eiswasser zugefügt und ausgeäthert. Zur Entfernung von Biphenyl wurde mit verd. Säure ausgeschüttelt, die Base wieder in Freiheit gesetzt, erneut ausgeäthert und nach dem Trocknen eingeengt. Die hinterbleibenden 5.2 g (52 % d. Th.) *V* wurden bei 0.01 Torr/Luftbad 90–100° destilliert und erstarrten in der Vorlage. Nach Aufnehmen in Äther wurde mit HCl in das *Hydrochlorid* übergeführt. Schmp. 230–233° (aus Isopropylalkohol/Äther) in Übereinstimmung mit Literaturangaben⁹⁾.

$C_{17}H_{19}NO \cdot HCl$ (289.8) Ber. C 70.45 H 6.95 N 4.83 Gef. C 70.75 H 7.08 N 4.69

N-(α -Cyan-benzyl)-piperidin (VI): Zu einer Lösung von 3.7 g *HCl* in 25 ccm Acetonitril wurden, wie vorstehend beschrieben, 10 g *N,N'*-Benzyliden-di-piperidin⁶⁾ in 50 ccm Äther tropfenweise zugegeben, das ausgefallene Piperidin-hydrochlorid abfiltriert und die Mutterlauge i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde unter Eiskühlung mit *Cyanwasserstoff* übergossen, wobei unter Erwärmung Umsetzung eintrat. Überschüssige Blausäure wurde i. Vak. abgesaugt, das zurückbleibende Salz in Wasser gelöst, Kalilauge zugefügt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen wurde fraktioniert, Sdp._{0.5} 112°, Schmp. 62°, Ausb. 4.9 g (64 % d. Th., ber. auf Aminal).

$C_{13}H_{16}N_2$ (200.3) Ber. C 77.96 H 8.05 N 13.99 Gef. C 78.03 H 8.20 N 14.00

Pikrat, Schmp. 141° (aus Äther).

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (429.4) Ber. C 53.14 H 4.46 N 16.31 Gef. C 53.51 H 4.48 N 16.47

α -Dimethylamino-isovaleronitril (VII): Zu 4.0 g *Isobutyraldehyd-tetramethyl-aminal*⁷⁾ (Sdp.₁₀ 39.5–41.0°) in 40 ccm Äther ließ man bei –15° eine äther. Lösung von 2.2 g *HCl* zutropfen, wobei 6.0 g eines Gemisches von 44 % α -halogeniertem Amin und 56 % Dimethylammoniumchlorid ausfielen, die nach dem Waschen mit Äther i. Vak. getrocknet wurden. Ber. C_4H_8O 23.0, gef. 23.1.

Durch Lösen von 4.0 g des Gemisches in 30 ccm *Cyanwasserstoff*, Freisetzen der Base usw. wurden 1.5 g (92 % d. Th.) *VII* vom Sdp.₁₀ 54° erhalten.

$C_7H_{14}N_2$ (126.2) Ber. C 66.62 H 11.18 N 22.20 Gef. C 66.79 H 11.60 N 21.96

2-Cyan-piperidin (IX)

a) 7.0 g *α -Tripiperidein*¹²⁾ wurden, in Äther gelöst, unter Eis/Kochsalz-Kühlung zu einer äther. Lösung von 3 Äquivv. *HCl* gegeben. Zunächst schied sich eine gelbliche, viskose Masse ab, bei weiterer Zugabe jedoch ein farbloses Salz, das abfiltriert, sorgfältig mit Äther gewaschen und über P_2O_5 bei 11 Torr getrocknet wurde. Die isolierten 8.0 g (80 % d. Th.) *X* wurden anschließend mit 30 ccm *Cyanwasserstoff* übergossen, wobei lebhaftes Aufschäumen beobachtet wurde, und wie beschrieben aufgearbeitet. Sdp.₁₂ 90–92°, Ausb. 7.0 g (95 % d. Th.) *IX*.

Pikrat, unter Kühlung in äther. Lösung gefällt, Schmp. 134° (aus Äthanol/Petroläther).

$C_6H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (339.3) Ber. C 42.48 H 3.86 N 20.64 Gef. C 42.29 H 3.97 N 21.03

Hydrochlorid, aus äther. Lösung durch *HCl* gefällt, Schmp. 138° (aus Äthanol/Petroläther).

$C_6H_{10}N_2 \cdot HCl$ (146.6) Ber. C 49.15 H 7.56 Cl 24.18 N 19.10
Gef. C 48.98 H 7.72 Cl 24.13 N 18.75

b) 2.8 g *α -Tripiperidein* wurden mit Eis/Kochsalz gekühlt und mit 20 ccm *Cyanwasserstoff* übergossen. Unter heftigem Aufschäumen trat Lösung ein. Nach Abdestillieren überschüssigen Cyanwasserstoffs 3.0 g (81 % d. Th.) *IX* vom Sdp.₉ 82–84°.

Hydrochlorid, Schmp. 137–138° (aus Äthanol/Petroläther), Misch-Schmp. mit der nach a) gewonnenen Substanz ohne Depression.

Piperidin-carbonsäure-(2) (XI): 1.5 g *IX* wurden mit 5.0 g Bariumhydroxyd in 30 ccm Wasser bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruches erhitzt und mit Äther extrahiert, nach dessen Verdampfen *XI* auskristallisiert. Schmp. 262°, in Übereinstimmung mit Literaturangabe¹³⁾.

2-Phenyl-piperidin (XII): Aus 7.0 g α -*Tripiperidein* gewonnene 8.0 g *X* wurden mit 50 ccm Äther aufgeschlämmt und unter kräftigem Rühren und bei guter Kühlung mit der äquivalenten Menge *Phenyllithium* in absol. Äther versetzt. Nach 12 stdg. Stehenlassen wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Farbloses Öl, Sdp.₁₃ 118°, Ausb. 5.3 g (49 % d. Th.) *XII*.

C₁₁H₁₅N (161.2) Ber. C 81.93 H 9.37 N 8.68 Gef. C 81.65 H 9.48 N 8.50

Beim Stehenlassen an der Luft bildete sich das *Hydrat* vom Schmp. 60°¹⁴⁾. *Hydrochlorid*, aus äther. Lösung durch HCl gefällt, Schmp. 195—196° (aus Äthanol/Äther), in Übereinstimmung mit Literaturangabe¹⁴⁾.

α -Morpholino-valeronitril (*XV*)

a) Zu 12.0 g *I-Morpholino-buten-(1)*¹⁶⁾ in 30 ccm Äther wurde bei —15° eine äther. Lösung von 3.1 g HCl tropfenweise zugegeben, das sich ausscheidende Salz abfiltriert, mit Äther gewaschen, i. Vak. getrocknet, in *Cyanwasserstoff* gelöst und wie beschrieben aufgearbeitet. Erhalten wurden 6.0 g (42 % d. Th.) *XV*, Sdp.₁₅ 134—136°, Schmp. 32°.

Hydrochlorid, Schmp. 148° (aus Äthanol/Petroläther).

C₉H₁₆N₂O·HCl (204.7) Ber. C 52.80 H 8.37 Cl 17.32 N 13.69
Gef. C 52.89 H 8.48 Cl 17.41 N 13.61

b) Aus 20.0 g *I.I-Dimorpholino-butan*²⁰⁾ und 6.4 g HCl in Äther bei —15° schieden sich 15.8 g eines Gemisches von 37 % α -halogeniertem Amin und 63 % Morphin-hydrochlorid ab. Ber. C₄H₈O 15.0, gef. 14.9.

14.0 g des Gemisches wurden in *Cyanwasserstoff* gelöst und lieferten 4.5 g (92 % d. Th.) *XV* vom Sdp.₁₅ 134—136°, Schmp. 32°.

Hydrochlorid, Schmp. 148° (aus Äthanol/Petroläther), Misch-Schmp. mit der aus dem Enamin gewonnenen Verbindung ohne Depression.

²⁰⁾ Es wurde nicht destilliertes Rohprodukt verwendet, l. c.¹⁶⁾.