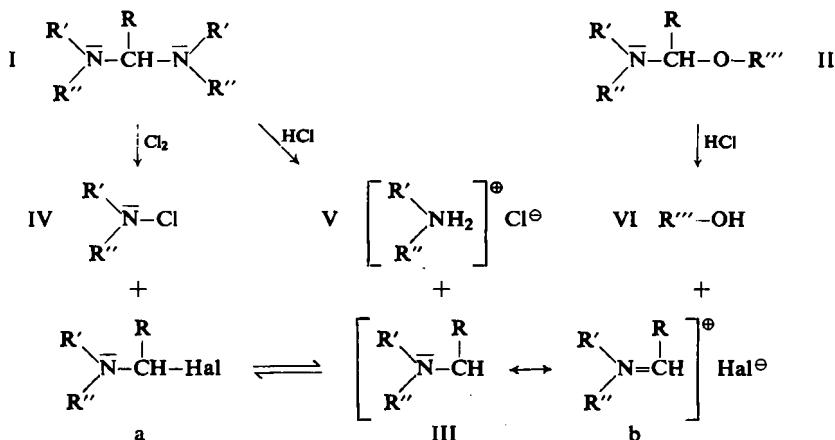


HORST BÖHME und KLAUS HARTKE

Über α -halogenierte Amine, VIII¹⁾Über die Spaltung von Aminalen und α -Dialkylamino-äthern mit CarbonsäurehalogenidenAus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 18. Februar 1960)Durch Umsetzung von Aminalen oder α -Dialkylamino-äthern mit Carbonsäurehalogeniden in indifferenten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur erhält man α -halogenierte Amine in meist ausgezeichneter Ausbeute und hervorragender Reinheit.

α -Chlorierte Amine (III a), die auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens als mesomeriestabilisierte Carbenium-Immonium-Salze (III b) zu formulieren sind, erhält man neben *N*-Chlor-dialkylaminen (IV) bei der Einwirkung von Chlor auf Aminale (I; *N,N*-Acetale)²⁾. Man kann auch Aminale (I) oder α -Dialkylamino-äther (II; *O,N*-Acetale) mit Halogenwasserstoff umsetzen, wobei unter Abspaltung von Dialkylammoniumsalz (V) bzw. Alkohol (VI) α -halogenierte Amine (III) entstehen^{3,1)}.



Als erster Schritt ist bei diesen Reaktionen die Anlagerung eines Kations (Chlorkation oder Proton) an ein unverbundenes Elektronenpaar des Stickstoffs anzunehmen. Das entstehende Addukt stabilisiert sich anschließend durch Zerfall in α -halogeniertes Amin, wie dies in ähnlicher Weise auch bei den monoquartären Salzen der Aminale der Fall ist. Mit dieser Annahme wurde die Hydrolyse dieser Verbindungen verständlich⁴⁾, sowie ihr Zerfall bei höherer Tem-

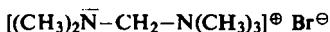
1) VII. Mitteil.: H. BÖHME und H. ELLENBERG, Chem. Ber. 92, 2976 [1959].

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

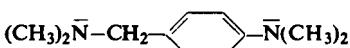
3) H. BÖHME, W. LEHNERS und G. KEITZER, Chem. Ber. 91, 340 [1958]; H. BÖHME, H. ELLENBERG, O.-E. HERBOTH und W. LEHNERS, ebenda 92, 1608 [1959].

4) H. BÖHME und N. KREUTZKAMP, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 [1953]; H. BÖHME und W. LEHNERS, Liebigs Ann. Chem. 595, 169 [1955].

eratur unter Abspaltung von tertiärem Amin. Trimethyl-dimethylaminomethyl-ammoniumbromid (VII) liefert beispielsweise beim Erwärmen auf 130–150° 70% d. Th. Trimethylamin. Das als zweites Spaltungsprodukt zu erwartende Dimethyl-brommethyl-amin^r (VIII) konnte hingegen nicht isoliert werden, da es bei der angewandten Temperatur zersetzt wurde. Sein Auftreten ließ sich aber dadurch nachweisen, daß die Zersetzung in Acetonitril bei Gegenwart von Dimethylanilin-hydrobromid durchgeführt wurde; es entstand das Dihydrobromid des Dimethyl-*p*-dimethylaminobenzyl-amins (IX), das andererseits auch aus Dimethyl-brommethyl-amin (VIII) selbst und Dimethylanilin-hydrobromid erhalten worden war⁵⁾.



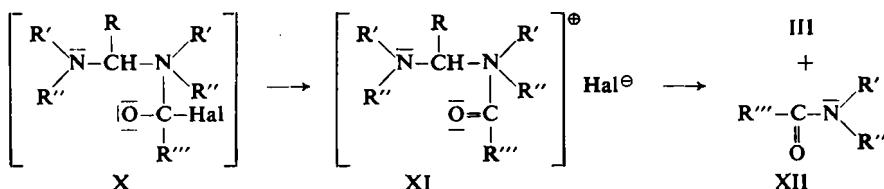
VII



VIII

IX

Waren die vorstehenden Überlegungen richtig, so sollte die Spaltung der Aminalen auch durch Anlagerung von Acylkationen nicht nur möglich sein, sondern sogar sehr viel leichter erfolgen; das zunächst gebildete Additionsprodukt X bzw. XI sollte sich hier unter Abspaltung von Säureamid XII stabilisieren. Tatsächlich beobachtet man beim Zusammensehen von Aminal und Carbonsäurechlorid bei Raumtemperatur eine deutlich exotherme Reaktion und sofortige Abscheidung des α -halogenierten Amins (III) in Form farbloser Kristalle.



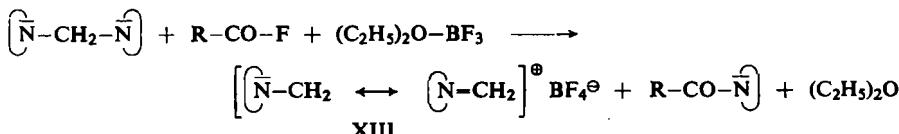
Diese Darstellungsweise der α -halogenierten Amine ist allen bisher beschriebenen überlegen. Man kann von den bequem zugänglichen Aminalen ausgehen, die Spaltung verläuft quantitativ, und die salzartigen α -halogenierten Amine fallen sofort analysenrein aus, weil sie in den verwendeten inerten Lösungsmitteln meist sehr schwer löslich sind, im Gegensatz zu den zweiten Spaltungsprodukten, den Carbonsäure-dialkylamiden.

In gleicher Weise ließen sich aliphatische und aromatische Carbonsäurechloride, -bromide oder -jodide verwenden, und es gelang in allen Fällen, durch Eindampfen der Mutterlaugen die Carbonsäure-dialkylamide zu gewinnen. Mit wachsender Größe der am Stickstoff haftenden Alkylreste sinken die Ausbeuten, weil die Löslichkeit der entstehenden α -halogenierten Amine im organischen Lösungsmittel größer wird. Die Spaltung der Aminalen gelang auch mit Chlorameisensäure-estern, wobei als Nebenprodukte Dialkylurethane entstanden.

Mit Carbonsäurefluoriden ließen sich Aminalspaltungen hingegen nicht durchführen, ähnlich wie dies früher auch mit Fluorwasserstoff nicht gelungen war. Wir

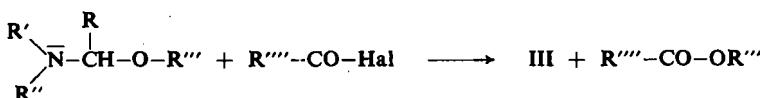
⁵⁾ H. BÖHME, E. MUNDLOS, W. LEHNERS und O.-E. HERBOTH, Chem. Ber. 90, 2008 [1957].

haben deshalb versucht, die Reaktionsfähigkeit der Säurefluoride durch Zusatz von Borfluorid zu erhöhen, in der Erwartung, daß der zusätzliche Energiegewinn durch die Bildung des Tetrafluoroborations den Ablauf der Aminalspaltung begünstigen würde. Dies war tatsächlich der Fall. Setzten wir Di-morpholino-methan mit Trichloracetylfluorid oder Di-piperidino-methan mit Buttersäurefluorid bei Gegenwart von Borfluorid-ätherat um, so erhielten wir in stark exothermer Reaktion neben den Carbonsäureamiden die erwarteten Fluoroborate XIII.



Entgegen der Erwartung waren diese Tetrafluoroborate ebenso hygroskopisch wie die Chloride oder Bromide und zeigten auch keine größere Kristallisationsbereitschaft als diese. Auf einem anderen Wege, der Reduktion von Diazoniumfluoroboraten mit Tribenzylamin, sind Vertreter dieser Verbindungsklasse kürzlich von H. MEERWEIN und Mitarbeitern⁶⁾ erstmals dargestellt worden.

Schließlich konnten wir auch α -Dialkylamino-äther mit Carbonsäurehalogeniden spalten, wobei neben α -halogenierten Aminen Carbonsäureester gebildet wurden.



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und den FARBWERKEN HOECHST AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG für die Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Spaltungen wurden im allgemeinen unter trocknem Stickstoff in einer sorgfältig getrockneten Schliffapparatur durchgeführt, die es erlaubte, ohne Zutritt der Außenluft die ausfallenden Kristalle auf einer Fritte zu sammeln und das als Nebenprodukt gebildete Carbonsäure-dialkylamid durch Waschen mit Äther zu entfernen. Mit sorgfältig gereinigten Ausgangsmaterialien und Lösungsmitteln wurden dann sofort analysenreine Produkte erhalten. Will man die α -halogenierten Amine hingegen lediglich als Zwischenprodukte verwenden, so genügt es, in einem gewöhnlichen Dreihalskolben zu arbeiten und die bei GRIGNARD-Reaktionen üblichen Vorkehrungen zum Ausschluß der Luftfeuchtigkeit zu treffen.

Durch Einengen der Mutterlauge gelang es ohne Schwierigkeit, das zweite Spaltungsprodukt zu isolieren. Wir beschränkten uns in den meisten Fällen, dessen Identität durch Schmelzpunkt, Siedepunkt oder Brechungsindex nachzuweisen; Reindarstellung und Elementaranalyse wurden nur bei bisher nicht beschriebenen Stoffen durchgeführt.

N-Chlormethyl-piperidin: Zu 3.6 g Di-piperidino-methan in 40 ccm absol. Äther wurden bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Min. unter leichtem Umschwenken 1.7 g Acetylchlorid

⁶⁾ H. MEERWEIN, H. ALLENDÖRFER, P. BEEKMANN, F. KUNERT, H. MORSCHEL, F. PAWELLEK und K. WUNDERLICH, Angew. Chem. 70, 211 [1958].

in 20 ccm Äther tropfenweise zugegeben. Die ausgeschiedenen, farblosen, an der Luft unter Formaldehydabgabe zerfließenden Kristalle wurden nach dem Waschen mit Äther 1 Stde. i. Vak. bei 40° getrocknet. Ausb. 2.4 g (89% d. Th.).

Zur Analyse wog man die Substanz in 20 ccm Wasser ein, löste durch Umschütteln, füllte im Meßkolben auf 100 ccm auf und titrierte in aliquoten Teilen nach der Oxim-Methode Aldehyd sowie Chlorionen nach VOLHARD.



Beim Einengen des äther. Filtrats wurden 2.4 g (95% d. Th.) *Acetyl-piperidin* vom Sdp.₁₃ 101—103°, n_D^{20} 1.4809, erhalten.

Chlormethyl-diäthyl-amin: Aus äther. Lösungen von 3.2 g *Bis-diäthylamino-methan* und 3.0 g *Benzoylchlorid* wurden 2.2 g (90% d. Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle erhalten.



Aus dem äther. Filtrat ließen sich 3.3 g (93% d. Th.) *Benzoesäure-diäthylamid* vom Sdp.₁₂ 144—145° isolieren.

Chlormethyl-di-n-butyl-amin: Aus äther. Lösungen von 5.4 g *Bis-di-n-butylamino-methan* und 1.7 g *Acetylchlorid* wurden 3.0 g (85% d. Th.) farbloser, kleiner Nadeln erhalten, die in Äther relativ gut löslich und extrem hygroskopisch sind.



Beim Einengen des Filtrats wurden 3.0 g (88% d. Th.) *Essigsäure-di-n-butylamid* vom Sdp.₁₄ 124—125° erhalten.

N-a-Chlorbenzyl-piperidin: Aus äther. Lösungen von 5.2 g *N,N'-Benzyliden-di-piperidin* und 1.7 g *Acetylchlorid* wurden 3.8 g (91% d. Th.) farbloser Nadeln erhalten, die an der Luft zerflossen, wobei der Geruch nach Benzaldehyd auftrat.



Aus dem äther. Filtrat ließen sich 2.3 g (90% d. Th.) *Acetyl-piperidin* vom Sdp.₁₃ 101—103° isolieren.

Dimethyl-a-chlorbenzyl-amin: Aus äther. Lösungen von 3.6 g *N,N'-Benzyliden-bis-dimethyl-amin* und 2.2 g *Chlorameisensäure-äthylester* wurden 3.1 g (91% d. Th.) farbloser Kristalle erhalten, die an der Luft schnell unter Abgabe von Benzaldehyd zerflossen.



Beim Einengen des Filtrats wurden 2.0 g (85% d. Th.) *N,N-Dimethyl-urethan* erhalten als farblose, pfefferminzartig riechende Flüssigkeit vom Sdp. 145—147°.

Brommethyl-di-n-propyl-amin: Aus äther. Lösungen von 4.3 g *Bis-di-n-propylamino-methan* und 2.6 g *Acetylchlorid* wurden 3.6 g (92% d. Th.) farbloser, kleiner Kristalle erhalten, die an der Luft unter Formaldehydabgabe zerflossen.



Methyl-brommethyl-benzyl-amin: Aus äther. Lösungen von 5.1 g *Bis-[methyl-benzyl-amino]-methan* und 2.6 g *Acetylchlorid* wurden 3.7 g (86% d. Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle erhalten.



Aus dem äther. Filtrat wurden 3.0 g (92% d. Th.) *Essigsäure-methylbenzylamid* vom Sdp.₁₉ 159—160°, Schmp. 37—38°, isoliert.

N-[α -Brom-isobutyl]-morpholin: Aus äther. Lösungen von 4.3 g *n-Butyl-[α -morpholinooisobutyl]-äther* und 2.6 g *Acetylchlorid* wurden 4.0 g (90% d. Th.) kleiner, farbloser Kristalle erhalten, die an der Luft zerflossen, wobei der Geruch nach Isobutyraldehyd auftrat.

$C_8H_{16}BrNO$ (222.1) Ber. Br 35.98 C_3H_7CHO 32.46 Gef. Br 36.01 C_3H_7CHO 31.67⁷⁾

Durch Einengen des äther. Filtrats wurden 1.4 g (61% d. Th.) *Essigsäure-n-butylester* vom Sdp. 123–124°, n_D^{20} 1.3935, isoliert.

N-Jodmethyl-piperidin: Aus äther. Lösungen von 3.6 g *Di-piperidino-methan* und 5.1 g *Benzoyljodid* wurden 4.1 g (91% d. Th.) farbloser bis schwach gelblicher Kristalle erhalten, die an der Luft in kurzer Zeit unter Abgabe von Formaldehyd zerflossen.

$C_6H_{12}JN$ (225.1) Ber. J 56.39 CH_2O 13.34 Gef. J 55.76 CH_2O 13.10

Aus dem Filtrat wurden 3.1 g (82% d. Th.) *Benzoyl-piperidin* vom Sdp. 175–176° erhalten, die zu gelbstichigen Kristallen erstarrten.

Dimethyl- α -jodbenzyl-amin: Aus äther. Lösungen von 3.6 g *N,N'-Benzyliden-bis-dimethylamin* und 5.1 g *Benzoyljodid* wurden 4.4 g (83% d. Th.) gelber Kristalle erhalten, die an der Luft unter Abgabe von Benzaldehyd zu einer farblosen Flüssigkeit zerflossen.

$C_9H_{12}JN$ (261.1) Ber. J 48.61 C_6H_5CHO 40.64 Gef. J 48.67 C_6H_5CHO 39.59

Aus dem äther. Filtrat wurden 2.4 g (80% d. Th.) *Benzoesäure-dimethylamid* vom Sdp. 137–138° isoliert.

[N-Methylen-morpholin-immonium]-tetrafluoroborat: Zu einer Lösung von 3.7 g *Di-morpholino-methan* und 3.6 g *Trichloracetylfluorid* in 50 ccm absol. Äther wurden bei Raumtemperatur unter fortwährendem Umschwenken innerhalb von 30 Min. 3.1 g *Borfluorid-ätherat* in 20 ccm absol. Äther tropfenweise zugegeben. Ausb. 3.1 g (83% d. Th.) farbloser Kristalle, die an der Luft binnen kurzer Zeit unter Abgabe von Formaldehyd zerflossen.

$C_5H_{10}NO]BF_4$ (187.0) Ber. BF_4 46.43 CH_2O 16.06 Gef. BF_4 45.31⁸⁾ CH_2O 16.04

Durch Einengen des äther. Filtrats wurden 4.0 g (86% d. Th.) *N-Trichloracetyl-morpholin* als farblose Blättchen erhalten. Schmp. 80–81°.

$C_6H_8Cl_3NO_2$ (232.5) Ber. C 30.99 H 3.47 N 6.03 Gef. C 30.81 H 3.69 N 6.28

[N-Methylen-piperidin-immonium]-tetrafluoroborat: Wie vorstehend beschrieben, wurden aus äther. Lösungen von 2.0 g *Buttersäurefluorid*, 3.1 g *Borfluorid-ätherat* und 3.6 g *Di-piperidino-methan* 2.7 g (73% d. Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle erhalten.

$C_6H_{12}N]BF_4$ (185.0) Ber. BF_4 46.93 CH_2O 16.23 Gef. BF_4 46.10¹⁾ CH_2O 16.17

⁷⁾ Bei der Bestimmung des Aldehyds nach der Oxim-Methode ist die wässrige Lösung der Substanz zunächst durch halbstündiges Erwärmen mit 0.5 n HCl auf 50° vollständig zu hydrolysieren, da anderenfalls zu niedrige Werte gefunden werden.

⁸⁾ Gravimetrisch durch Fällen mit Nitron in essigsaurer Lösung, vgl. W. LANGE, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2110 [1926].