

HORST BÖHME, KLAUS HARTKE und ALFRED MÜLLER

Über *N*- α -Halogenalkyl-carbonsäureamide, VI¹⁾

Die Umsetzung von Carbonsäurehalogeniden mit Acylamido-methyl-aminen und Diacylimidomethyl-aminen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 23. August 1962)

Die bei der Umsetzung von Acylamidomethyl-dialkylaminen und Carbonsäurehalogeniden zunächst entstehenden *N*-Halogenmethyl-carbonsäureamide reagieren mit einer zweiten Molekel Amin unter Bildung von Bis-acylamido-methyl-dialkyl-ammoniumsalzen. — Bei der Einwirkung von Carbonsäurehalogeniden auf Phthalimidomethyl-dialkylamine werden hingegen *N*-Halogenmethyl-phthalimide isoliert, da die Sekundärreaktion nur unter anderen Versuchsbedingungen eintritt.

Diamino-methan-Derivate werden bei der Einwirkung von Carbonsäurehalogeniden gespalten unter Bildung von α -halogenierten Aminen und Carbonsäureamiden²⁾. Es war zu erwarten, daß bei der Umsetzung von Acylamidomethyl-aminen mit Carbonsäurehalogeniden analog die auf anderem Wege bereits dargestellten *N*-Halogenmethyl-carbonsäureamide¹⁾ neben Carbonsäureamiden erhalten werden.

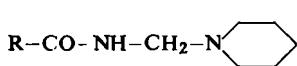
N-Benzamidomethyl-piperidin (I) und Acetylchlorid reagierten in äther. Lösung bei Raumtemperatur unter sofortiger Abscheidung einer kristallinen Verbindung, die mit Wasser eine neutral reagierende, Chlorionen enthaltene Lösung lieferte und nach Hydrolyse mit Schwefelsäure eine positive Formaldehyd-Reaktion mit Chromotropsäure³⁾ gab; nach Einengen des Filtrats ließ sich aus dem Rückstand *N*-Acetyl-piperidin isolieren. Die Eigenschaften der erhaltenen Kristalle waren wesentlich andere als die von Benzamido-chlormethan (VII) bekannten¹⁾. Auffallend war ferner, daß das gleiche Reaktionsprodukt isoliert wurde, wenn wir Benzamidomethyl-piperidin mit anderen Carbonsäurechloriden wie Benzoylchlorid oder 3,5-Dinitrobenzoylchlorid umsetzten. Diese Befunde wiesen gemeinsam mit dem Ergebnis der Elementaranalyse darauf hin, daß es sich bei der isolierten Substanz um ein Folgeprodukt des in erster Phase gebildeten Benzamido-chlormethans handelte, das durch Umsetzung mit unverändertem I entstanden war. Für die damit wahrscheinliche Struktur III des quartären Salzes sprach das IR-Spektrum der Substanz, das wie auch dasjenige des Bromids (V) bis in Einzelheiten dem des *N*-Benzamidomethyl-piperidin-

¹⁾ I. Mitteil.: H. BÖHME, R. BROESE, A. DICK, F. EIDEN und D. SCHÜNEMANN, Chem. Ber. **92**, 1599 [1959]; II. Mitteil.: H. BÖHME, A. DICK und G. DRIESSEN, Chem. Ber. **94**, 1879 [1961]; III. Mitteil.: H. BÖHME, F. EIDEN und D. SCHÜNEMANN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **294/66**, 307 [1961]; IV. Mitteil.: H. BÖHME, A. DICK und G. DRIESSEN, ebenda **294/66** 312 [1961]; V. Mitteil.: H. BÖHME, G. DRIESSEN und D. SCHÜNEMANN, ebenda **294/66**, 344 [1961].

²⁾ H. BÖHME und K. HARTKE, Chem. Ber. **93**, 1305 [1960].

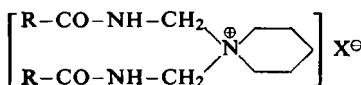
³⁾ E. EGGRIWE, Z. analyt. Chem. **110**, 22 [1937].

hydrochlorids entsprach (Abbild.), sowie die Bildung des entsprechenden Perchlorats IV durch Versetzen der äthanol. Lösung des Chlorids mit Perchlorsäure. Beweisend war schließlich, daß durch Umsetzung äquimolarer Mengen Benzamidomethyl-piperidin (I) und Benzamido-chlormethan (VII) dasselbe quartäre Salz III in 94-proz. Ausbeute entstand. I und Acetyl-bromid lieferten analog das quartäre Bromid V.



I: R = C₆H₅

II: R = CCl₃

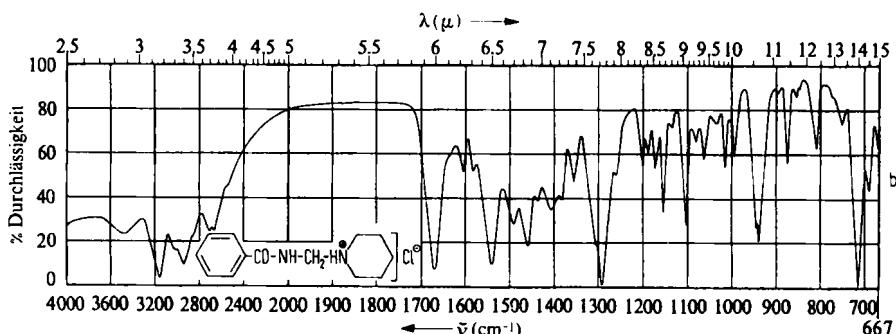
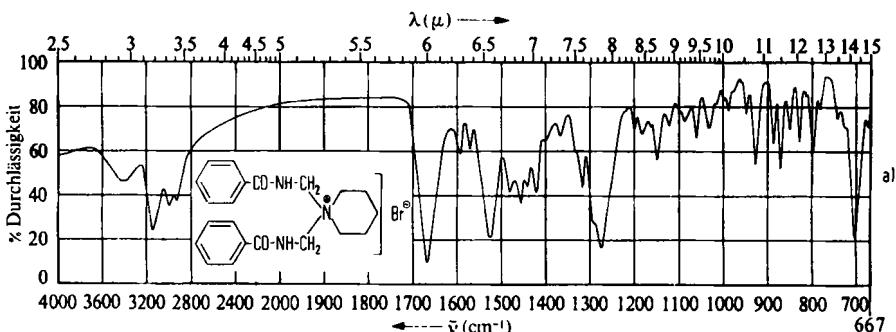
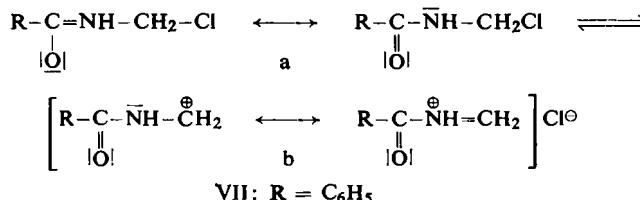


III: R = C₆H₅, X = Cl

IV: R = C₆H₅, X = ClO₄

V: R = C₆H₅, X = Br

VI: R = CCl₃, X = Cl

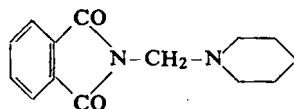


IR-Spektren (fest in KBr)

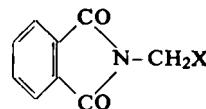
a) von N,N-Bis-benzamidomethyl-piperidiniumbromid (V) und b) von N-Benzamidomethyl-piperidin-hydrochlorid

Ähnlich wie die Benzamidomethyl-Derivate reagierten auch Abkömmlinge aliphatischer Carbonsäureamide mit Säurechloriden. Wir gewannen aus *N*-Trichloracetamidomethyl-piperidin (II)⁴⁾ das entsprechende quartäre Salz VI; auch das analoge Morphin-Derivat ließ sich darstellen.

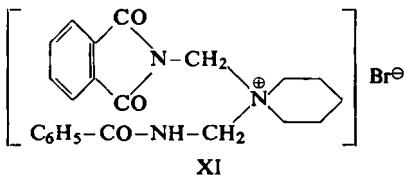
Bei der Einwirkung von Carbonsäurehalogeniden auf Diacylimidomethyl-amine entstanden hingegen Diacylimido-chlormethane in guter Ausbeute, aus Phthalimidomethyl-piperidin (VIII) mit Acetylchlorid beispielsweise Phthalimido-chlormethan (IX) neben *N*-Acetyl-piperidin oder aus *N*-Phthalimidomethyl-morpholin und Acetylchlorid Phthalimido-brommethan (X) neben *N*-Acetyl-morpholin. Hier trat also die sekundäre Bildung quartärer Salze nicht ein, wofür zwei Gründe entscheidend sein dürften. Die Reaktivität des Halogens in den *N*- α -Halogenalkyl-carbonsäureamiden ist durch die Ausbildung des mesomeriestabilisierten Immonium-Carbenium-Ions (VIIb) bedingt, der die Neigung der Carbonylgruppe zur Aufrichtung entgegen wirkt. Sind in den Diacyl-imiden zwei Carbonylgruppen in der gleichen Weise wirksam, so läuft die Spaltungsreaktion der Diaminooverbindung mit dem Carbonsäurehalogenid schneller ab als ihre Überführung in das quartäre Salz. Hinzu tritt, daß I nicht nur mit Benzamido-chlormethan (VII) zu III reagierte, sondern auch beim Erhitzen in Chloroformlösung mit Phthalimido-brommethan (X) das quartäre Salz XI bildete, das andererseits aus Phthalimidomethyl-piperidin (VIII) und Benzamido-brommethan unter den gleichen Reaktionsbedingungen nicht zu gewinnen war. Die Darstellung von Bis-phthalimidomethyl-ammonium-Salzen gelang allerdings bei Verwendung polarisierend wirkender Lösungsmittel; beispielsweise entstand das quartäre Salz XII aus Phthalimidomethyl-dimethylamin und Phthalimido-chlormethan in Acetonitril. Unter diesen Bedingungen bildeten sich anscheinend auch die analogen Piperidinium- und Morphinium-Salze, die aber nur wenig beständig und nicht unzersetzt umzukristallisieren waren.



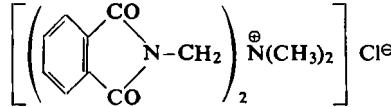
VIII



IX: X = Cl, X: X = Br



XI



XII

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der FARBWERKE HOECHST AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten, den FARBFABRIKEN BAYER für die Überlassung von Chemikalien.

⁴⁾ H. BÖHME und F. EIDEN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 289/61, 679 [1956].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N,N-Bis-benzamidomethyl-piperidiniumchlorid (III)

1. In geschlossener Apparatur unter trockenem Stickstoff wurden zu 2.2 g *N-Benzamido-methyl-piperidin* (I) in 500 ccm absol. Äther 0.4 g *Acetylchlorid* in 10 ccm absol. Äther getropft. Die Lösung trübe sich alsbald und schied innerhalb einiger Std. einen farblosen Niederschlag ab, der über eine Fritte abgetrennt, mit absol. Äther gewaschen und aus Acetonitril/Äther umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 150°, Ausb. 1.8 g (89% d. Th.).

$C_{21}H_{26}N_3O_2]Cl$ (387.9) Ber. C 65.02 H 6.75 Cl 9.14 N 10.83 C_6H_5CO 54.19
Gef. C 65.15 H 6.93 Cl 9.10 N 10.49 C_6H_5CO ⁵⁾ 55.02

Nach Eindampfen des äther. Filtrats wurden aus dem Rückstand 0.4 g (64% d. Th.) *N-Acetyl-piperidin*, Sdp.₁₃ 101–103°, n_D^{20} 1.4819, isoliert.

2. In geschlossener Apparatur wurden unter Feuchtigkeitsausschluß zu 1.1 g I in 300 ccm Äther eine äther. Lösung von 0.85 g *Benzamido-chlormethan* (VII) gegeben. Der sich sofort abscheidende Niederschlag wurde nach einigen Std. abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 150° (aus Acetonitril/Äther), im Gemisch mit der unter 1. beschriebenen Substanz keine Depression; Ausb. 1.8 g (94% d. Th.).

$C_{21}H_{26}N_3O_2]Cl$ (387.9) Ber. Cl 9.14 Gef. Cl 9.03

Perchloraat IV: Unter Umschütteln wurde zur äthanol. Lösung von 3.9 g III 1.5 g 70-proz. *Perchlorsäure* getropft. Nach 24 stdg. Stehenlassen wurde über eine Fritte getrennt. Farblose Nadeln, Schmp. 158° (aus Äthanol), die beim Erhitzen über den Schmp. verpuffen. Ausb. 2.2 g (49% d. Th.).

$C_{21}H_{26}N_3O_2]ClO_4$ (451.9) Ber. N 9.30 C_6H_5CO 46.52 Gef. N 9.15 C_6H_5CO 45.49⁵⁾

Bromid V: Analog dem Chlorid wurden aus 2.2 g *N-Benzamidomethyl-piperidin* und 0.6 g *Acetylchlorid* 2.0 g (91% d. Th.) farblose Nadeln erhalten, Schmp. 152° (aus Acetonitril/Äther).

$C_{21}H_{26}N_3O_2]Br$ (432.4) Ber. C 58.33 H 6.06 Br 18.48 N 9.72
Gef. C 58.33 H 6.23 Br 18.60 N 9.52

Benzamidomethyl-piperidin-hydrochlorid: Aus der äther. Lösung von I wurden durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* in quantitat. Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 150° (aus Acetonitril/Äther) erhalten.

$C_{13}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (254.8) Ber. Cl 13.91 Gef. Cl 13.95

N,N-Bis-trichloracetamidomethyl-piperidiniumchlorid (VI): In geschlossener Apparatur und unter trockenem Stickstoff wurden zu 2.6 g II in 300 ccm absol. Äther 0.4 g *Acetylchlorid* in 10 ccm Äther getropft. Nach mehrstdg. Stehenlassen wurden die farblosen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Acetonitril/Äther umkristallisiert. Schmp. 126°, Ausb. 3.9 g (83% d. Th.).

$C_{11}H_{16}Cl_6N_3O_2]Cl$ (470.5) Ber. C 28.08 H 3.43 Cl 52.76 N 8.93
Gef. C 28.37 H 3.66 Cl 53.02 N 9.11

Analog erhielten wir aus 2.6 g *N-Trichloracetamidomethyl-morpholin* und 0.4 g *Acetylchlorid* in absol. Äther 2.1 g (87% d. Th.) *N,N-Bis-trichloracetamidomethyl-morpholiniumchlorid*; farblose Kristalle, Schmp. 128–130° (aus Acetonitril/Äther).

$C_{10}H_{14}Cl_6N_3O_3]Cl$ (472.4) Ber. Cl 52.54 N 8.89 Gef. Cl 52.90 N 9.03

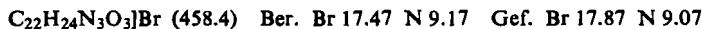
⁵⁾ R. KUHN und H. ROTH, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1274 [1933].

Phthalimido-chlormethan (IX): Unter trockenem Stickstoff wurde zu 7.3 g *VIII* in 50 ccm absol. Chloroform innerhalb von 10 Min. eine Chloroformlösung von 2.4 g *Acetylchlorid* getropft und anschließend 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Den nach Eindampfen der klaren Lösung i. Vak. verbleibenden Rückstand extrahierte man zunächst wiederholt mit Äther und kristallisierte anschließend aus Kohlenstofftetrachlorid um. Schmp. 134°, im Gemisch mit authent. Substanz keine Depression, Ausb. 4.7 g (81 % d. Th.).

Aus der Ätherphase wurden 2.0 g (53 % d. Th.) *N*-*Acetyl-piperidin* isoliert, Sdp.₁₅ 104°, n_D^{20} 1.4822.

Analog entstanden aus 7.4 g *N*-*Phthalimidomethyl-morpholin* und 4.1 g *Acetylchlorid* in Chloroform 6.2 g (86 % d. Th.) *Phthalimido-brommethan (X)* vom Schmp. 148° (aus Essigester), ohne Depression im Gemisch mit authent. Subst. Aus dem äther. Filtrat wurden 2.7 g (70 % d. Th.) *N*-*Acetyl-morpholin* isoliert, Sdp.₁₀ 111–112°, n_D^{20} 1.4840.

N-*Benzamidomethyl-N-phthalimidomethyl-piperidiniumbromid (XI)*: 2.2 g *I* und 2.4 g *X* wurden in 50 ccm absol. Chloroform mehrere Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen hinterblieb ein viskoses Öl, das beim Anreiben mit Äther erstarrte. Farblose Kristalle, Schmp. 138° (aus Acetonitril/Äther). Ausb. 3.8 g (83 % d. Th.).



Dimethyl-bis-phthalimidomethyl-ammoniumchlorid (XII): 2.0 g *Dimethyl-phthalimidomethylamin* und 2.0 g *IX* wurden in 20 ccm Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Die ausgeschiedenen Kristalle kamen aus Acetonitril in farblosen Nadeln, Schmp. 142°, Ausb. 2.9 g (73 % d. Th.).

