

Über α -halogenierte Amine, XLV¹⁾

Zur Aminomethylierung von (2-Chloräthyl)hydrazinen und Chloressigsäure-hydraziden

Horst Böhme* und Fred Martin

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg/L.
D-3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

Eingegangen am 29. Mai 1973

N-(2-Chloräthyl)-*N*-methylhydrazin (**1**) und Dimethylmethylenammoniumchlorid (**2**) reagieren unter Bildung des Aminomethylierungsproduktes **6**; die daraus durch Deprotonierung entstehende Base **5** schließt den Ring zu 1,4,4-Trimethylperhydro-1,2,4-triazinium-chlorid (**4**). — *N*',*N*'-Dimethylchloressigsäure-hydrazid (**7**) wird durch **2** zu **8** aminomethyliert, das durch Deprotonierung und Ringschluß über **9** in 1,1-Dimethyl-3-dimethylamino-4-oxo-imidazolidinium-chlorid (**12**) übergeführt werden kann. Analog **2** reagiert auch *N*-Methylenpiperidiniumchlorid unter Bildung der Azoniaspiroverbindung **11**.

α -Haloamines, XLV¹⁾

The Aminomethylation of (2-Chloroethyl)hydrazines and Chloroaceto-hydrazides

N-(2-Chloroethyl)-*N*-methylhydrazine (**1**) reacts with dimethylmethylenammonium chloride (**2**) to give the aminomethylation product **6**, which can be deprotonated to the base **5**. This undergoes ring closure to 1,4,4-trimethylperhydro-1,2,4-triazinium chloride (**4**). — Aminomethylation of *N*',*N*'-dimethylchloroaceto-hydrazide (**7**) with **2** yields **8**, which undergoes deprotonation to **9** and subsequent ring closure to 1,1-dimethyl-3-dimethylamino-4-oxo-imidazolidinium chloride (**12**). The reaction of *N*-methylenepiperidinium chloride with **7** is analogous to that of **2** with **7** and yields the azonia spiro compound **11**.

Die aus Dialkylmethylenammoniumsalzen und β - oder γ -halogenierten Aminen entstehenden Additionsprodukte neigen zur Cyclisierung und gehen in Imidazolidinium- bzw. Hexahydropyrimidiniumsalze über^{2,3}). Auch das kürzlich beschriebene *N*-(2-Chloräthyl)-*N*-methylhydrazin (**1**)⁴) reagierte mit Dimethylmethylenammoniumchlorid (**2**)⁵) schon bei 0°C schnell. Es entstand ein kristallines, hygroscopisches Aminomethylierungsprodukt, dessen Gehalt an gebundenem Chlor und Chlorid-Ionen darauf hinwies, daß keine Cyclisierung eingetreten war. Mit Pikrinsäure in Äthanol ließ sich das Anion austauschen; Analyse und spektroskopische Untersuchung des luftbeständigen Pikrats legten für das Kation die Struktur **6** nahe. Das primär entstandene Chlorid **3** hatte sich also durch Wanderung eines Protons

¹⁾ XLIV. Mittel.: H. Böhme, K. Osmer und P. Wagner, Tetrahedron Lett. 1972, 2785.

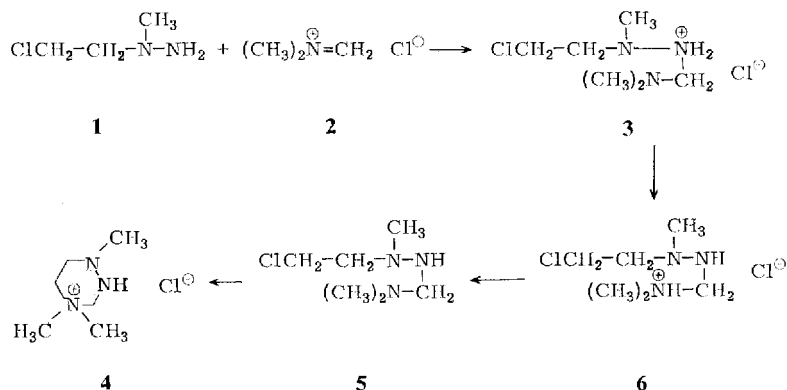
²⁾ H. Böhme und H. Orth, Chem. Ber. 99, 2842 (1966).

³⁾ H. Böhme und M. Dähne, Liebigs Ann. Chem. 723, 41 (1969).

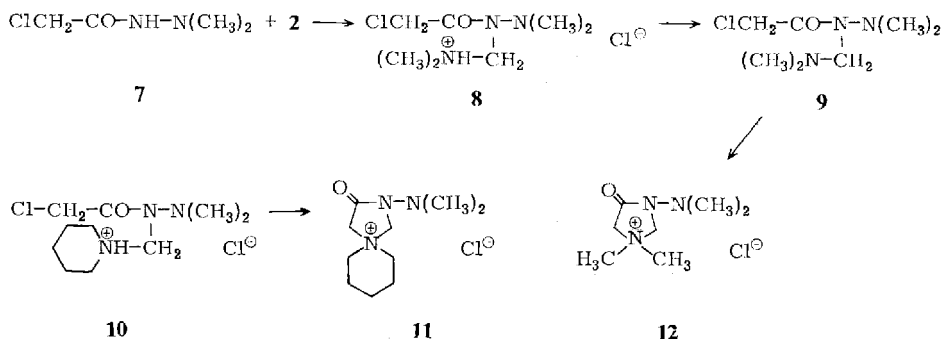
⁴⁾ H. Böhme und F. Martin, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

⁵⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

an den stärker basischen, dimethylierten Stickstoff in das tautomere, nicht zur Cyclisierung befähigte Salz **6** umgewandelt. Durch Zusatz einer äquivalenten Menge Äthylidiisopropylamin⁶⁾ ließ sich dieses Hindernis umgehen, und es entstand über die Base **5** das stark hygroskopische 1,4,4-Trimethylperhydro-1,2,4-triazinium-chlorid (**4**), das sich mit Pikrinsäure in ein luftbeständiges Dipikrat überführen ließ.



Anschließend untersuchten wir die Aminomethylierung des ebenfalls kürzlich beschriebenen⁴⁾ *N,N'*-Dimethylchloroessigsäure-hydrazids (**7**). Wieder trat schon bei -5°C schnelle Umsetzung ein, und es wurde ein Additionsprodukt erhalten, das gebundenes Chlor und Chlorid-Ionen in äquivalenter Menge enthielt. IR- und NMR-Spektrum lehrten, daß die Aminomethylierung nicht am alkylierten, basischen Stickstoff, sondern am acylierten eingetreten und das nicht zum Ringschluß befähigte **8** entstanden war. Erwärmte man dieses Salz mit *Hünigscher* Base⁶⁾ in Acetonitrillösung, so trat Deprotonierung zu **9** ein sowie Ringschluß zum stark hygroskopischen 1,1-Dimethyl-3-dimethylamino-4-oxoimidazolidinium-chlorid (**12**). Mit dieser Struktur stimmten die chemischen und physikalischen Eigenschaften gut überein, und es gelang auch die Umwandlung in das luftbeständige Pikrat mit Hilfe von Pikrinsäure in Äthanol. Lösung. Analog konnte **7** auch mit *N*-Methylenpiperidiniumchlorid umgesetzt werden, wobei über **10** die Azoniaspiroverbindung **11** bzw. deren Pikrat erhalten wurde. Die Salze **11** und **12** sind hydrolysebeständig, wie die



⁶⁾ S. Hünig und M. Kiessel, Chem. Ber. **91**, 380 (1958).

NMR-spektroskopische Kontrolle in einem Dimethylsulfoxid-D₆-Wasser-Gemisch zeigte; nach 24stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde aus der Lösung durch Zugabe äthanol. Pikrinsäurelösung das Pikrat des Ausgangssalzes ausgefällt.

N,N',N'-Trimethylchloroessigsäure-hydrazid⁴⁾ und Dimethylmethylenammoniumchlorid waren in den verschiedensten Lösungsmitteln (Methylenchlorid, Chloroform, Eisessig) und bei Temperaturen bis 80°C nicht miteinander zur Umsetzung zu bringen.

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.

Experimenteller Teil

N-(2-Chloräthyl)-*N'*-(dimethylaminomethyl)-*N*-methylhydrazin-hydrochlorid (**6**): Die Lösung von 31 g *N*-(2-Chloräthyl)-*N*-methylhydrazin-dihydrochlorid⁴⁾ in 200 ml Wasser wurde mit Natriumcarbonat bis zur alkal. Reaktion versetzt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten und getrockneten Methylenchloridlösungen von **1** wurden i. Vak. auf etwa 100 ml eingengt und bei 0 bis -5°C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zu einer Suspension von 16 g Dimethylmethylenammoniumchlorid (**2**)⁵⁾ in 100 ml Acetonitril getropft. Nach vollendeter Zugabe beließ man die klare Lösung noch einige Zeit bei Raumtemp. und engte anschließend i. Vak. ein, wobei ein hygroskopischer Rückstand hinterblieb, der aus Äthylacetat umkristallisiert wurde. Ausb. 28.3 g (82%).

[C₆H₁₇ClN₃]Cl (202.1) Ber. Cl[⊖] 17.54 Gesamtchlor 35.08
Gef. Cl[⊖] 17.82 Gesamtchlor 35.48

Pikrat: Aus 1.0 g **6** wurden in äthanol. Lösung mit Pikrinsäure 1.4 g (70%) vom Schmp. 90°C (aus Äthanol) erhalten. — NMR (CD₃NO₂): τ = 0.0, 1 H, s; 1.23, 2 H, s; 3.40, 1 H, t; 6.10, 2 H, d; 6.34, 4 H, m; 6.97, 6 H, s; 7.04, 3 H, s.

[C₆H₁₇ClN₃]C₆H₂N₃O₇ (394.8) Ber. C 36.51 H 4.85 Cl 8.98 N 21.28
Gef. C 36.93 H 4.93 Cl 8.80 N 20.90

1,4,4-Trimethylperhydro-1,2,4-triazinium-chlorid (**4**): 9.4 g **2** wurden in Acetonitril mit 11.4 g **1** in Methylenchloridlösung und 13.6 g Äthyl-diisopropylamin⁶⁾, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt. Anschließend wurde eingengt und ausgefallenes **4** aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (7%).

[C₆H₁₆N₃]Cl (165.7) Ber. Cl 21.40 Gef. Cl 20.69

Dipikrat: 0.8 g **4**, in 2 ml Äthanol gelöst, wurden mit 2 ml gesätt. äthanol. Pikrinsäurelösung zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fielen 2.7 g (95%) gelbe Kristalle vom Schmp. 153—156°C (aus Äthanol) aus. — NMR [(CD₃)₂SO]: τ = 1.54, 4 H, s; 3.37, 2 H, s; 5.49, 2 H, s; 6.40, 2 H, m; 6.70, 2 H, m; 6.87, 6 H, s; 7.12, 3 H, s.

[C₆H₁₇N₃]C₁₂H₄N₆O₁₄ (587.4) Ber. C 36.80 H 3.60 N 21.46
Gef. C 36.91 H 3.57 N 21.35

N',N'-Dimethyl-*N*-(dimethylaminomethyl)chloroessigsäure-hydrazid-hydrochlorid (**8**): Zur Suspension von 2.3 g **2** in Acetonitril tropfte man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei 0°C eine Lösung von 3.3 g *N',N'*-Dimethylchloroessigsäure-hydrazid (**7**)⁴⁾ in Acetonitril. Das Gemisch wurde homogen, als etwa die Hälfte der Hydrazidlösung zugegeben war, später fielen farblose, hygroskopische Kristalle aus, die nach beendetem Zutropfen über eine Fritte abgetrennt wurden. Das Filtrat lieferte nach Einengen weitere Kristalle, die nach

Vereinigung mit den ersten aus Acetonitril umkristallisiert wurden. Ausb. 4.9 g (89%). — NMR (CD_3CN): $\tau = -1.1$, 1 H, s; 5.20, 2 H, s; 5.34, 2 H, s; 7.17, 6 H, s; 7.27, 6 H, s.

$[\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}]\text{Cl}$ (230.1) Ber. C 36.53 H 7.44 Cl 30.81 N 18.25

Gef. C 36.02 H 7.29 Cl 31.07 N 18.21

N',N'-Dimethyl-*N*-(piperidinomethyl)chloroessigsäure-hydrazid-hydrochlorid (**10**): Analog ausgehend von *N*-Methylenpiperidiniumchlorid⁵⁾ und **7**; farblose, sehr hygroskopische Kristalle (aus Acetonitril). Ausb. 95%.

$[\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}]\text{Cl}$ (270.2) Ber. Cl 26.24 N 15.55 Gef. Cl 25.84 N 14.68

1,1-Dimethyl-3-dimethylamino-4-oxoimidazolidinium-chlorid (**12**): 1.0 g **8** in 30 ml Acetonitril wurden mit 0.55 g Äthylidiisopropylamin⁶⁾ 5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde auf etwa die Hälfte eingeeengt, wobei 0.6 g (72%) farblose, stark hygroskopische Kristalle ausfielen, die aus Acetonitril umkristallisiert wurden. — NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: $\tau = 4.79$, 2 H, s; 5.51, 2 H, s; 6.50, 6 H, s; 7.23, 6 H, s.

$[\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}]\text{Cl}$ (193.7) Ber. Cl 18.30 N 21.70 Gef. Cl 18.24 N 21.42

Pikrat: Schmp. 245°C (aus Äthanol), Ausb. 73%.

$[\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (386.3) Ber. C 40.42 H 4.69 N 21.75

Gef. C 40.70 H 4.53 N 21.62

2-Dimethylamino-2-aza-5-azoniaspiro[4,5]decan-3-on-chlorid (**11**): Analog ausgehend von **10**. Farblose, hygroskopische Kristalle, Zcrs.-P. 198–202°C (aus Acetonitril), Ausb. 61%.

$[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}]\text{Cl}$ (233.7) Ber. C 51.38 H 8.62 Cl 15.16 Gef. C 50.69 H 9.24 Cl 14.91

Pikrat: Schmp. 254°C (aus Äthanol), Ausb. 61%.

$[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (426.4) Ber. C 45.07 H 5.20 N 19.71

Gef. C 44.94 H 5.22 N 19.61

[212/73]