

Hochtemperatur-Chlorierung von Aminen und Acylaminen

VON DR. H. HOLTSCHMIDT

WISSENSCHAFTLICHES HAUPTLABORATORIUM DER FARBENFABRIKEN BAYER AG.,
LEVERKUSEN

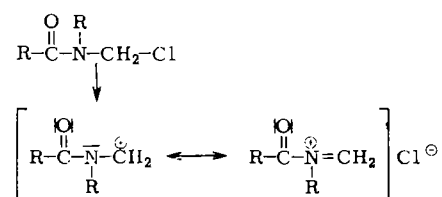
Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Dr. e. h. Dr. h. c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Hochtemperatur-Chlorierung von Acylderivaten primärer und sekundärer Amine sowie tertiärer Aryl- und Alkylamine entstehen in den meisten Fällen Verbindungen, welche die Imidchlorid-Gruppe, $-\text{N}=\text{C}-\text{Cl}$ oder die Isocyaniddichlorid-Gruppe $-\text{N}=\text{C}(\text{Cl})_2$ besitzen.

Die Ausbeuten liegen in vielen Fällen zwischen 80–95 %. – Einige Ringaufspaltungen und Ringschlüsse unter den Bedingungen der Hochtemperatur-Chlorierung werden beschrieben.

Einleitung

In N-Acylverbindungen, die am Stickstoff eine α -Halogen-alkylgruppe besitzen, z.B. in den N-Chlormethylsäureamiden, ist das Halogenatom sehr reaktionsfähig [1]. Die Bildung eines resonanzstabilisierten N-Acylimmonium-Ions fördert die Abgabe eines Halogenid-Anions:



Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Isocyanatgebiet interessierte die Frage, ob auch in α -Stellung halogenierte Isocyanate und Carbamidsäurechloride und die daraus hergestellten Urethane und Harnstoffe aktivierte Halogenatome besitzen. Aus diesem Grunde wurde nach neuen Wegen zur Herstellung derartiger Verbindungen gesucht. Da vor allem Produkte interessant erschienen, in denen sämtliche α -Wasserstoffatome durch Chlor ersetzt sind, wurden zur Darstellung auch verhältnismäßig hohe, bisher bei der Halogenierung von Acylamino-Verbindungen nicht übliche Temperaturen angewendet.

A. Chlorierung von Isocyanaten und Carbamidsäurechloriden prim. Amine

Während Senföle bei der Chlorierung schon bei tiefer Temperatur in SCl_2 und Isocyaniddichloride gespalten werden [2], ist die Isocyanatgruppe gegenüber Chlor sehr stabil, so daß die Überführung eines primären Amins in das Isocyanat einen wirksamen Schutz der

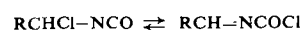
Aminogruppe bei Chlorierungen bietet. Die Chlorierung aromatischer Isocyanate in der Kälte führt zu einfach oder mehrfach chlorierten Produkten, wobei die Stufe eines Carbamidsäurehalogenides durchlaufen wird [3]. Bei der Seitenkettenchlorierung alkylierter Arylisocyanate [4] wurde festgestellt, daß die NCO-Gruppe selbst bei 190–200 °C gegen elementares Chlor beständig ist. Bei der Chlorierung aliphatischer Isocyanate kann man die Chlorierungstemperatur in einigen Fällen auf 220–250 °C steigern, ohne daß Spaltungs- oder Polymerisationsreaktionen zu beobachten sind.

I. α -Halögen-alkylisocyanate [5]

α -Halogenierte Isocyanate verhalten sich wie Säurechloride. Diese Feststellung macht man sowohl bei Reaktionen mit nukleophilen Partnern (z.B. mit ROH, RNH_2 , RCOOH und H_2O) [6] als auch bei Umsetzungen mit elektrophilen Partnern in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren [7]. Auch das spektroskopische Verhalten α -halogener Isocyanate deutet auf die Anwesenheit einer N-Halogencarbonylgruppe hin.

Das IR-Spektrum des Benzylisocyanates enthält die für eine NCO-Gruppe charakteristische Bande bei 2270 cm^{-1} . Im Spektrum des α -Chlorbenzylisocyanates ist diese Bande schwächer. Es treten zwei neue Banden auf: eine bei 1635 cm^{-1} , die für eine $\text{C}=\text{N}$ -Bindung charakteristisch ist, und eine bei 1770 cm^{-1} , die auf das Vorhandensein einer Chlorcarbonylgruppe hinweist. Das Spektrum des α,α -Dichlorbenzylisocyanates zeigt keine NCO-Bande mehr, dagegen sind die zwei neuen Banden sehr ausgeprägt. Gleiche Spektren wurden bei vielen anderen α -Halogen-alkylisocyanaten gefunden.

Alkylisocyanate, die in α -Stellung zur NCO-Gruppe ein Chloratom besitzen, müssen also mit dem isomeren Alkyliden-carbamidsäurechlorid im Gleichgewicht stehen:



[3] F. Gumpert, J. prakt. Chem. 32, 294 (1885); E. Tietze u. S. Petersen, Deutsche Patentanmeldung I 77961 (7. Aug. 1944).

[4] H. Holtschmidt, DBP. 947470 (1953); H. Holtschmidt, DBP. 1002327 (1953).

[5] H. Holtschmidt u. E. Degener, DAS 1122058 (26. Aug. 1960).

[6] E. Degener, unveröffentlicht.

[7] R. Merten, unveröffentlicht.

[1] H. Böhme u. F. Eiden, DBP 1025883 (1955), Farbwerke Hoechst.

[2] E. Sell u. G. Zierold, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 1 228 (1874); R. S. Bly, G. A. Perkins u. W. L. Lewis, J. Amer. chem. Soc. 44, 2896 (1922).

Ein Beispiel dieser Art ist das oben erwähnte α -Chlorbenzylisocyanat, welches durch Chlorierung von Benzylisocyanat bei 40–60 °C in CCl_4 unter Bestrahlung mit UV-Licht bis zur berechneten Gewichtsaufnahme zu erhalten ist.

Bei den in α -Stellung zweifach chlorierten Alkylisocyanaten liegt in vielen Fällen praktisch nur noch das isomere α -Chloralkylen-carbamidsäurechlorid vor. Ein Beispiel dafür ist das α,α -Dichlorbenzylisocyanat, das man durch Chlorieren des α -Chlorbenzylisocyanates bei 150–220 °C erhält.

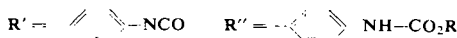
Analog kann man spektroskopisch zeigen, daß das perchlorierte Methylisocyanat nicht als Trichlormethylisocyanat CCl_3NCO , sondern als N-Chlorcarbonyl-isocyaniddichlorid, $\text{Cl}_2\text{C}=\text{NCOCl}$ ($K_p_{760} = 120^\circ\text{C}$), vorliegt.

Die Alkylden-carbamidsäurechloride sind auf Grund ihrer außerordentlichen Reaktionsfähigkeit wertvolle Bausteine für zahlreiche Synthesen. Hierüber werden wir in einer anderen Arbeit berichten.

II. α -Halogenalkyl-arylisocyanate

Arylisocyanate, die in o- oder p-Stellung zur NCO-Gruppe eine α -Halogenalkylgruppe besitzen und sich daher als Phenylloge der α -Halogen-alkylisocyanate auffassen lassen, liegen – wie die Spektren zeigen – quantitativ in der Isocyanatform vor. Man erhält sie durch Chlorierung alkylsubstituierter Arylisocyanate unter den Bedingungen der Seitenkettenchlorierung (UV-Licht oder Radikalbildner wie Azoisobuttersäure-dinitril [4]). Sie zeigen, wie die chlorierten Alkylisocyanate, ein ungewöhnliches Reaktionsverhalten: Wird die NCO-Gruppe z.B. mit Alkohol, Aminen oder Wasser umgesetzt, d.h. die Basizität des Stickstoffs durch Urethan- oder Harnstoffbildung erhöht, so vergrößert sich die Beweglichkeit des Halogenatoms der Alkylseitenkette so sehr, daß man oft nicht die normalerweise zu erwartenden Urethane oder Harnstoffe erhält, sondern gleichzeitig an der Halogenalkylgruppe Nebenreaktionen eintreten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Umsetzung von p-Chlormethylphenylisocyanaten mit Alkoholen (ROH)



Ausgangsmaterial	Produkt
$R'-CH_2Cl$	$R''-CH_2OR$ ÷ Polybenzylharze
$R'-CHCl_2$	$R''-CH(OR)_2$ [8]
$R'-CCl_3$	$R''-C(OR)_3 \rightarrow R''-CO_2R$ [8]

Die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse stehen im Einklang mit Arbeiten von *Oliver* [9] über die Beweglichkeit des Chloratoms in substituierten Benzylchloriden: elektronenliefernde Gruppen in p-Stellung erhöhen die Reaktivität des Halogenatoms, elektronenziehende Gruppen haben den gegenteiligen Effekt. So wird p-Methoxybenzylchlorid etwa 10⁴-mal schneller hydrolysiert als Benzylchlorid, und p-Di-

[8] E. Klauke, unveröffentlicht.

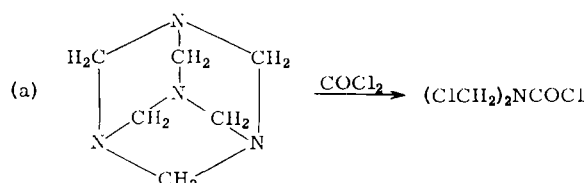
[9] S. C. J. Olivier, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 42, 775 (1923); 49, 697 (1930).

methylaminobenzylchlorid hydrolysiert in Wasser unmeßbar schnell [10]. Die Harnstoffe und Urethane aus α -Halogenalkyl-arylisocyanaten dürften zwischen den beiden Verbindungen einzuordnen sein.

B. Chlorierung von Acylderivaten sek. Amine

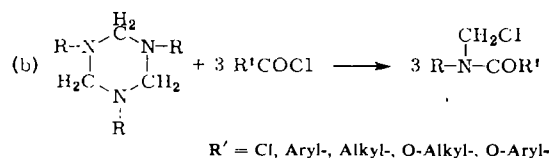
Die große Reaktionsfreudigkeit der oben genannten Isocyanate und ihrer Isomeren legt es nahe, die Untersuchungen auf Derivate α -halogenerter sekundärer Amine auszudehnen, und zwar besonders auf Verbindungen, die den Isocyanaten chemisch nahestehen. In Frage kommen die Carbamidsäurechloride sekundärer Amine, die im Gegensatz zu den Carbamidsäurechloriden primärer Amine thermisch stabil sind. Sie lassen sich durch Chlorierung in die entsprechenden α -Chloralkyl-carbamidsäurechloride überführen. Die einfachsten Vertreter dieser Art, das Mono- und Bis-(chloromethyl)-carbamidsäurechlorid, wurde von *E. Stein* [11] durch selektive Chlorierung des Dimethylcarbamidsäurechlorides erhalten.

Wir fanden in der Spaltung des Hexamethylentetramins mit Phosgen unter sehr drastischen Bedingungen (200 °C und 150 atm) eine weitere Möglichkeit zur Herstellung des Bis-(chlormethyl)-carbamidsäurechlorids [12]:



Aus 140 g Hexamethylentetramin erhält man 246 g Bis-(chlormethyl)-carbamidsäurechlorid, $K_{p15} = 97^\circ\text{C}$. Der Rest ist ein polymeres Carbamidsäurechlorid.

In gleicher Weise – jedoch unter wesentlich milderen Bedingungen (teilweise 0 bis 10°C) – gelingt die Spaltung der Hexahydrotriazine mit Phosgen und anderen Säurechloriden [13]:



I. Hochtemperatur-Chlorierung von Carbamidsäurechloriden sek. Amine

Versucht man das Bis-(chlormethyl)-carbamidsäurechlorid bei erhöhter Temperatur zu perchlorieren, so macht man die überraschende Beobachtung, daß man nicht zum Bis-(trichlormethyl)-carbamidsäurechlorid, $(CCl_3)_2N-COCl$, gelangt, sondern unter Abspaltung von Phosgen mit einer Ausbeute von 82 % eine Verbin-

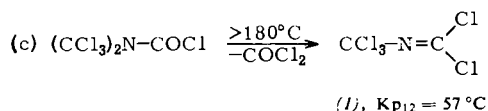
[10] *J. v. Braun*, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2992 (1912).

[11] E. Stein, unveröffentlicht.

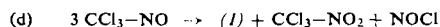
[12] H. Holtschmidt u. K. Wagner, DAS 1 132 118. (1. Febr. 1961).

[13] H. Kritzler, K. Wagner u. H. Holtschmidt, Deutsche Patentanmeldung F 34 670, IV d/12o (16. Aug. 1961).

dung der Bruttoformel C_2NCl_5 erhält, der auf Grund ihres Verhaltens und ihres IR-Spektrums [14] die Konstitution des Trichlormethyl-isocyaniddichlorides zuzusprechen ist. Die Bildung läßt sich formell durch Abspaltung von Phosgen aus dem oberhalb $180^\circ C$ nicht mehr existenzfähigen Bis-(trichlormethyl)-carbamidsäurechlorid deuten (vgl. hierzu Gleichung f):

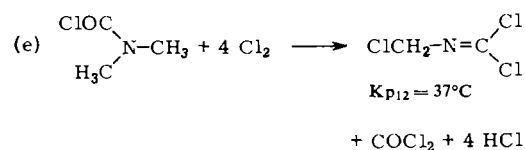


Die Verbindung (1) wurde bereits von *Prandtl* und *Sennewald* [15] hergestellt. Sie entsteht in schlechter Ausbeute beim Erhitzen von Trichlornitrosomethan unter Luftausschluß:

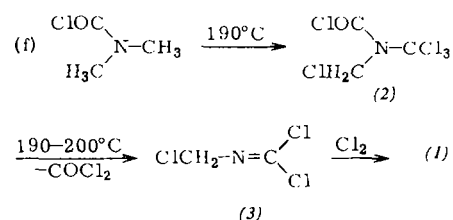


Chloriert man das Bis-(chloromethyl)-carbamidsäurechlorid bei $190-210^\circ C$ und sorgt man dafür, daß das zunächst entstehende Monochlormethyl-isocyaniddichlorid sofort abdestilliert, so erhält man diese Verbindung mit einer Ausbeute von 62 % [16].

Man kann auch vom Dimethyl-carbamidsäurechlorid ausgehen:



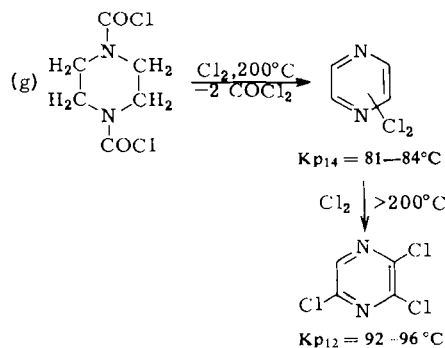
Dieser Befund spricht gegen die Bildung des Trichlormethyl-isocyaniddichlorids nach Gleichung (c). Vielmehr muß ein Weg über die Zwischenstufe (2) angenommen werden, die dann unter Abspaltung von $COCl_2$ in das Monochlormethyl-isocyaniddichlorid (3) übergeht. Wird dieses nicht aus der Reaktionsmischung entfernt, so bildet sich durch weitere Chlorierung Trichlormethyl-isocyaniddichlorid (1).



II. Hochtemperatur-Chlorierung von Carbamidsäurechloriden cyclischer sek. Amine

Ist das Stickstoff-Atom in einem Carbamidsäurechlorid Bestandteil eines fünf- oder sechsgliedrigen Ringes, so verläuft die Chlorierung in vielen Fällen unter gleichzeitiger Aromatisierung. Ein gutes Beispiel dafür ist das N,N'-Bis-(chlorcarbonyl)-piperazin, das man als dimerisiertes Dimethyl-carbamidsäurechlorid auffassen

kann. Hier gelangt man zu chlorierten Pyrazinen, die sonst schwer zugänglich sind [17].



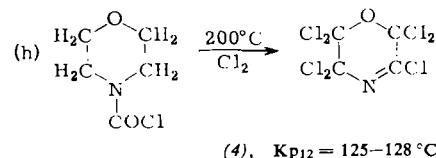
Das letzte H-Atom läßt sich bei $260^\circ C$ nicht mehr durch Chlor ersetzen.

Chlorierung des N,N'-Bis-(chlorcarbonyl)-piperazins zum x,x-Dichlorpyrazin

422 g (2 Mol) N,N'-Bis-(chlorcarbonyl)-piperazin (hergestellt durch Phosgenierung von wasserfreiem Piperazin in Xylol, $F_p = 158-160^\circ C$) werden geschmolzen und bei $160-165^\circ C$ unter UV-Belichtung chloriert. Die Temperatur wird langsam auf $190-200^\circ C$ gesteigert. Sobald keine Phosgen-Entwicklung mehr festzustellen ist, wird das Gemisch im Wasserstrahlvakuum über eine Kolonne fraktioniert. Man erhält 240 g (80 %) x,x-Dichlorpyrazin ($K_{p14} = 81-84^\circ C$) und 20 g (5,5 %) Trichlorpyrazin ($K_{p14} = 92-96^\circ C$). Bei längerer Chlorierung wird das Dichlorpyrazin in Trichlorpyrazin übergeführt.

Da es schwierig ist, Pyridin an C-2, C-4 und C-6 zu chlorieren [18], dürfte die Beobachtung von präparativer Bedeutung sein, daß man bei der Hochtemperatur-Chlorierung von N-Chlorcarbonyl-piperidin neben niederen Chlorierungsstufen bis zum Pentachlorpyridin [19] gelangt. Das gleiche gilt für die Bildung von Chlorchinolin- und Chlorisochinolin-Derivaten aus N-Chlorcarbonyl-tetrahydrochinolin und -isochinolin [19].

Ist in einem sechsgliedrigen Ring außer einem Stickstoffatom ein Äthersauerstoffatom enthalten, so ist eine Aromatisierung unmöglich. Ein Beispiel ist das N-Chlorcarbonyl-morpholin, aus dem sich mit 64 % Ausbeute ein Produkt bildet, das auf Grund von Analyse und Spektrum als Oxazinderivat der Formel (4) anzusprechen ist.



III. Hochtemperatur-Chlorierung weiterer Acylverbindungen sek. Amine

Die Frage, ob unter den Bedingungen der Hochtemperatur-Chlorierung statt einer Chlorcarbonyl-Gruppe auch andere Substituenten am Stickstoff – z.B. niedere Alkyl- oder Acylreste – unter Bildung einer Imidchlorid-

[14] Die $-N=CCl_2$ -Gruppe besitzt eine Bande zwischen 1650 und 1660 cm^{-1} sowie eine zweite charakteristische Bande bei 900 cm^{-1} .

[15] W. Prandtl u. K. Sennewald, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1764 (1929).

[16] H. Holtschmidt, Deutsche Patentanmeldung F 33 897, IV b/12o (10. Mai 1961).

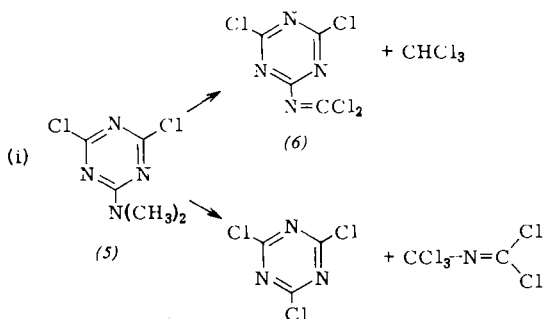
[17] Nach US.-Pat. 2391745 aus Pyrazin + Cl_2 + H_2O -Dampf bei $400-500^\circ C$.

[18] J. P. Wibaut u. J. R. Nicolai, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 58, 709 (1939).

[19] H. Holtschmidt u. W. Zecher, Deutsche Patentanmeldung F 34 920, IV d/12o (13. Sept. 1961).

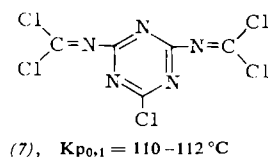
oder Isocyaniddichlorid-Gruppe abgespalten werden, wurde zunächst an einigen s-Triazin-Derivaten untersucht.

Bei der Hochtemperatur-Chlorierung des 4-Dimethyl-amino-2,6-dichlor-s-triazins (5) gibt es zwei Möglichkeiten für den Reaktionsverlauf:



Alle vier Verbindungen lassen sich nach der Hochtemperatur-Chlorierung nachweisen, doch läuft die Reaktion zum weitaus größten Teil in Richtung des oberen Pfeiles in Gleichung (i), so daß mit einer Ausbeute von 72 % das 2,6-Dichlor-s-triazin-4-isocyaniddichlorid (6) ($K_{p10} = 126^\circ\text{C}$), das sogenannte „tetramere Chlorcyan“ entsteht [20].

Wesentlich niedriger (45–50 %) liegt die Ausbeute bei der Chlorierung des 2,6-Bis-(dimethylamino)-4-chlor-s-triazins zum Bis-isocyaniddichlorid (7), das bisher unbekannt war.



Nebenprodukte sind hier die Verbindung (6), Cyanurchlorid, Trichlormethyl-isocyaniddichlorid und Chloroform.

Die Chlorierung des Hexamethyl-melamins zum entsprechenden Tris-isocyaniddichlorid gelang bisher noch nicht in befriedigender Weise.

Leicht flüchtige Acylreste, z. B. der Acetylrest, verhalten sich bei der Hochtemperatur-Chlorierung ebenso wie die Chlorcarbonylgruppe: sie werden als Acetylchlorid oder dessen Chlorierungsprodukte abgespalten (siehe hierzu Abschnitt C. I).

C. Hochtemperatur-Chlorierung tert. Amine

Alle bisher beschriebenen Ausgangsstoffe waren Acylierungsprodukte von Aminen. Verfolgt man die Literatur über die Chlorierung tertiärer Amine, so erkennt man als gemeinsames Merkmal aller Untersuchungen eine möglichst niedrige Chlorierungstemperatur (teil-

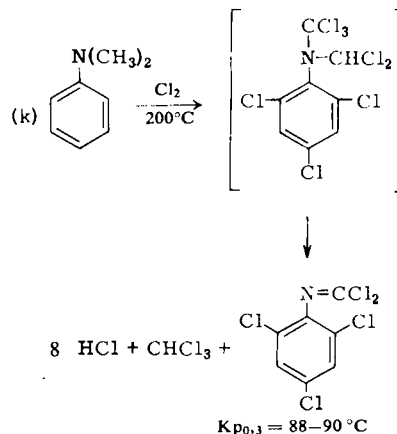
[20] Dieses „tetramere Chlorcyan“ entsteht mit wenigen Prozent Ausbeute bei der Trimerisation des Chlorcyans zum Cyanurchlorid (Geigy, Belg. Pat. 599211). Seine Konstitution wurde von Chemikern der Geigy, und unabhängig davon von H. Dorlars und H. Hoyer, Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen, aufgeklärt.

weise -50 bis -60°C) [21]. In den meisten Arbeiten werden Spaltungen der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung beschrieben [22]. In anderen Fällen ist es – sei es durch Anreicherung von N-Chlorverbindungen oder durch spontan eintretende Alkylierung – zu stürmisch verlaufenden Zersetzungen [23] oder heftigen Explosionen gekommen [24].

Obleich die Chlorierung organischer Verbindungen zu den häufigsten und am besten untersuchten Reaktionen der organischen Chemie zählt, ist die Temperaturführung als wesentlicher Faktor bei dieser Reaktion bisher nicht erkannt worden. Während die Chlorierung von Aminen bisher immer unter Bedingungen durchgeführt worden ist, unter denen sie als ionische Reaktion verläuft und durch elektrophilen Angriff am Stickstoff eingeleitet wird, wählten wir Bedingungen, unter denen die radikalische Halogenierung überwiegt. Die sorgfältige Berücksichtigung des Temperaturverlaufs führte in teilweise hohen Ausbeuten zu neuen Zwischenprodukten, die dadurch leicht zugänglich wurden.

I. Chlorierung aromatischer tert. Amine [25]

Dimethylanilin läßt sich unter genauester Einhaltung einer bestimmten Temperaturführung (siehe Beispiel) durch Hochtemperatur-Chlorierung in Abwesenheit von Katalysatoren mit 82–87 % Ausbeute in 2,4,6-Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid überführen:



Die restlichen 13–18 % sind Dichlorphenyl-isocyaniddichlorid (8–12 %), Tetrachlorphenyl-isocyaniddichlorid (2–4 %), wenig ($< 2\%$) Pentachlorphenyl-isocyaniddichlorid, geringe Mengen Hexachlorbenzol und harzartige Destillationsrückstände [26].

[21] L. H. Ammundsen u. L. S. Pitts, J. Amer. chem. Soc. 73, 1494 (1951); A. J. Ellis u. F. G. Soper, J. chem. Soc. (London) 1954, 1750; H. Böhme, E. Mundlos u. E. O. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1957).

[22] C. W. Crane, M. Forrest, O. Stephenson u. W. A. Waters, J. chem. Soc. (London) 1946, 827; C. C. Price, A. Pohland u. B. H. Velzen, J. org. Chemistry 12, 308 (1947).

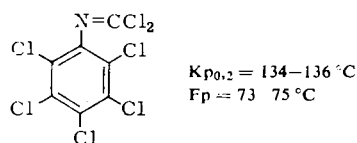
[23] J. Meisenheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 1149 (1913).

[24] A. J. Ellis u. F. G. Soper, J. chem. Soc. (London) 1954, 1750; M. Hoehnel, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 237, 693 (1894).

[25] H. Holtschmidt u. W. Zecher, Deutsche Patentanmeldung F 34 920, IV d/12o (13. Sept. 1961).

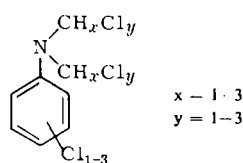
[26] Für analytische Untersuchungen der Chlorierungsprodukte nach der Methode der Hochtemperatur-Gaschromatographie danken wir Dr. Wrabetz.

Wird das Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid in Gegenwart einer katalytischen Menge (0,5–1 %) FeCl_3 weiterchloriert, so lassen sich praktisch quantitativ auch die H-Atome an C-3 und C-5 durch Chlor ersetzen, und man erhält das Pentachlorphenyl-isocyaniddichlorid

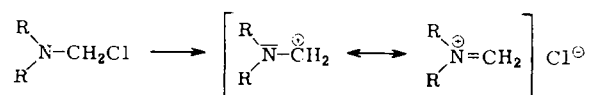


Nachdem die Chlorierung des Dimethylanilins seit fast 100 Jahren bekannt ist [27], und selbst in jüngster Zeit noch eingehende Untersuchungen hierüber publiziert wurden [28], ist es angebracht, die Gründe zu untersuchen, warum diese einfache Reaktion bisher nicht gefunden worden ist.

Zwischenstufen bei der Chlorierung von Dimethylanilin sind α -halogenierte Amine, etwa der Formel



Nun sind α -halogenierte Amine außerordentlich reaktionsfähig [29]. Sie können als mesomeriestabilisierte Immoniumsalze aufgefaßt werden und geben ein Chlorid-Anion noch leichter als die N-Chlormethyl-säureamide (S. 848) ab, da die Basizität ihres N-Atoms nicht durch eine Acylierung herabgesetzt ist.



Die Zwischenstufen, die bei jeder Aminchlorierung auftreten, sind, vor allem bei erhöhter Temperatur, zu zahlreichen Nebenreaktionen fähig:

Kondensation mit o- und p-ständigen Wasserstoffatomen am Arylkern,

Reaktion mit H-Atomen der Alkylgruppe am Stickstoff, Quaternierung des Stickstoffatoms,

Spaltung von Kohlenstoff-Stickstoffbindungen nach Art des von Braunschen Abbaus.

All diese Reaktionen laufen oberhalb 60°C mehr oder weniger stürmisch ab und führen zu teerartigen Harzen.

Es kommt nun darauf an – und das ist die grundlegende Forderung bei allen Aminchlorierungen, ohne deren strikte Einhaltung die Ausbeuten praktisch auf 0 % sinken – durch eine entsprechende Temperaturführung während der Chlorierung dafür zu sorgen, daß zunächst bei einer Temperatur unterhalb 60°C , bei der die erwähnten Nebenreaktionen noch nicht eintreten, möglichst viele Chloratome in α -Stellung zum Stickstoffatom eingeführt werden (gegebenenfalls unter photolytischen Bedingungen), wodurch eine Positivierung der α -C-Atome erreicht und die anschließende Spaltung gegenüber Nebenreaktionen begünstigt wird. Gleich-

[27] G. Krell, Ber. dtsch. chem. Ges. 5, 878 (1872); T. Heidelberg, ibid. 20, 150 (1887); K. Fries u. H. Glahn, Liebigs Ann. Chem. 346, 147 (1906).

[28] T. H. Chao u. L. Cipriani, J. org. Chemistry 26, 1079 (1961).

[29] H. Böhme, E. Mundlos, O. E. Herboth u. W. Lehner, Chem. Ber. 90, 2003 (1957).

zeitig verliert durch den induktiven Effekt der Cl-Atome der Stickstoff immer mehr seinen basischen Charakter und damit seine Fähigkeit quaterniert zu werden; parallel dazu werden kondensationsfähige H-Atome durch Chlor ersetzt. Damit sind alle Möglichkeiten für Verharzungsreaktionen ausgeschaltet und man kann – die Temperatur um 10°C pro Stunde steigernd – auf die zur Entalkylierung erforderliche Temperatur von 190 bis 240°C gehen.

Beispiel: Chlorierung von Dimethylanilin zum 2.4.6-Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid und zum 2.3.4.5.6-Pentachlorphenyl-isocyaniddichlorid

a) 732 g (6 Mol) N,N-Dimethylanilin werden mit 270 g Chloroform gemischt. Anschließend wird unter guter Eiskühlung ein kräftiger Chlorstrom eingeleitet. Dessen Geschwindigkeit wird so eingestellt, daß sich die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 50 und 60°C hält. Über eine tiefgrüne Färbung wird das Gemisch braunrot und später orange. Es wird so lange unterhalb 60°C chloriert, bis die Farbe hellgelb geworden ist. Anschließend wird unter Bestrahlung mit UV-Licht und unter Einleiten eines kräftigen Chlorstroms die Temperatur ohne Kühlung innerhalb von 4–5 Stunden auf $100-110^\circ\text{C}$ gesteigert, wobei das Chloroform vom Chlor- und HCl-Strom vollständig mitgerissen wird. Dann erhitzt man die Lösung unter weiterer Chlorzufuhr, um eine Temperatursteigerung von $10-15^\circ\text{C}/\text{Std.}$ zu

Tabelle 2. Beispiele für die Hochtemperatur-Chlorierung aromatischer tert. Amine. $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{N}$, $\text{R}' = \text{Cl}_2\text{C}=\text{N}-$

Ausgangsverbindung	Endprodukt	Ausbeute [%]	Fp. [$^\circ\text{C}$] oder Kp. [$^\circ\text{C}/\text{Torr}$]
		81	130-136/0,05
		88,3	220/0,3
		75	73–75 134-136/0,1
		60,6	73–75 190/0,6
		quant.	80–81 Rohprodukt analysenrein
		85	154–156

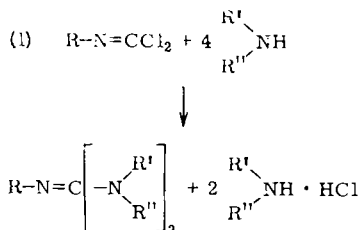
[30] G. Dankert, unveröffentlicht.

erreichen. Bei 190 °C setzt die Abspaltung von Chloroform ein, die sich durch einen starken Rückfluß bemerkbar macht. Unter Steigerung der Temperatur auf 200–230 °C wird weiterchloriert, bis die Chloroform-Abspaltung beendet ist (etwa 2 Stunden). Nach Beendigung der Chlorierung ist das Gemisch hellgelb bis dunkelgelb. (Braune oder gar schwarze Farbe deuten auf zu schnelle Temperatursteigerung und eine beträchtlich verschlechterte Ausbeute hin.) Rohausbeute: 1890 g, $K_{p0,8} = 107\text{--}110\text{ °C}$. Reinausbeute an Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid: 1360 1450 g. b) 1890 g Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid (Rohprodukt aus Ansatz a) werden mit 18 g wasserfreiem FeCl_3 versetzt. Anschließend wird zunächst bei 130–150 °C chloriert. Die Reaktion verläuft exotherm, die Temperatur steigt auf 180 bis 190 °C. Nach Abklingen des Wärmestoßes wird 2–3 Stunden bei 200 °C weiterchloriert. Man läßt bei etwa 100 °C das FeCl_3 absitzen und dekantiert den Überstand. Die Flüssigkeit erstarrt beim Abkühlen zu einer harten Kristallmasse. Ausbeute: 96–98 %, $K_{p0,1} = 134\text{--}136\text{ °C}$, $F_p = 73\text{--}75\text{ °C}$.

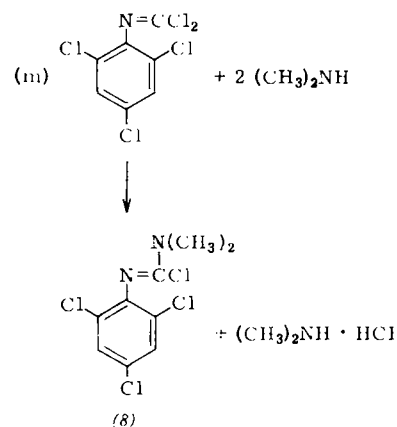
Die breite Anwendbarkeit der Reaktion zeigen die in Tabelle 2 (S. 852) wiedergegebenen Beispiele.

Da das Tri- und Pentachlorphenyl-isocyaniddichlorid in Zukunft recht billige Zwischenprodukte sein dürften [31], wurden einige Reaktionen dieser Verbindungen untersucht [32]. Besondere Beachtung verdient folgende Umsetzung, die wieder zu einem interessanten Ausgangsmaterial für die Hochtemperatur-Chlorierung führt:

Während Isocyaniddichloride normalerweise schon in der Kälte mit sekundären aliphatischen Aminen zu Guanidinen reagieren



bleibt die Umsetzung von Dimethylamin mit 2.4.6-Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid in der Kälte auf der Stufe des Chlorformamidins stehen [33] (wahrscheinlich infolge des Abschirmeffektes der beiden zur $\text{N}=\text{CCl}_2$ -Gruppe o-ständigen Chloratome):

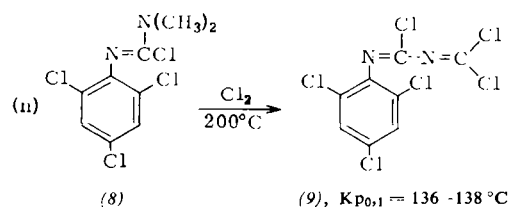


[31] Aus 1 kg Dimethylanilin erhält man etwa 2 kg Trichlorphenyl- und 2,8 kg Pentachlorphenyl-isocyaniddichlorid.

[32] Präparativ interessant dürfte die Beobachtung sein, daß sich aus Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid mit Na_2S das Senföl in guter Ausbeute darstellen läßt. Die klassischen Methoden zur Senföherstellung versagen bei 2.6-disubstituierten (halogenierten) Arylaminen wegen der geringen Basizität der Aminogruppen: E. Kühle, Belg. Pat. 613 428.

[33] E. Kühle, unveröffentlicht.

Verbindung (8) wurde wieder einer Hochtemperatur-Chlorierung unterworfen, wobei (9) mit zwei konjugierten Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindungen entstand (Ausbeute: ca. 60 %).



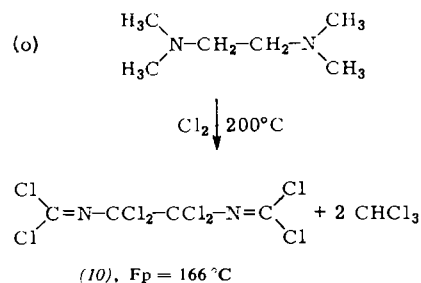
Nebenprodukte waren Trichlormethyl-isocyaniddichlorid, Trichlorphenyl-isocyaniddichlorid und Chloroform.

Selbstverständlich lassen sich aus acylierten Monomethylanilinen, wie N-Methyl-N-phenylcarbamidsäurechlorid, N-Methylacetanilid usw., gleichfalls kernchlorierte Aryl-isocyaniddichloride erhalten. Der Acylrest wird als Acylchlorid abgespalten.

II. Chlorierung aliphatischer tert. Amine [34]

Die Chlorierung aliphatischer tertiärer Amine verläuft nicht so einheitlich und mit wesentlich geringerer Ausbeute als in der aromatischen Reihe. Noch stärker als bei den aromatischen Aminen wirken sich hier die auf S. 852 beschriebenen Nebenreaktionen teilweise chlorierter Zwischenstufen aus. Dies ist verständlich, da der Übergang in die mesomere Immoniumstruktur umso leichter stattfindet, je basischer das Stickstoffatom ist. Außerdem führt schon bei einfachen aliphatischen Kohlenwasserstoffen eine Chlorierung immer zu Gemischen verschiedener Chlorierungsstufen.

Bei einer Verbindung, in der alle C-Atome in α -Stellung zum Stickstoffatom stehen, dem Tetramethyl-äthylendiamin, gelang die Hochtemperatur-Chlorierung – in Trichlorbenzol als Lösungsmittel – bisher am besten.



Die Ausbeuten schwanken außerordentlich (30 bis 71 %) und hängen noch wesentlich stärker vom Temperaturverlauf ab als bei den aromatischen Aminen. Verbindung (10) ist sehr reaktionsfähig. Die in α -Stellung zur Isocyaniddichlorid-Gruppe stehenden Chloratome sind beweglicher als die Cl-Atome der $-\text{N}-\text{CCl}_2$ -Gruppe [35].

[34] H. Holtschmidt, W. Zeher, Deutsche Patentanmeldung F 35 319, IVb/12o (9. Nov. 1961).

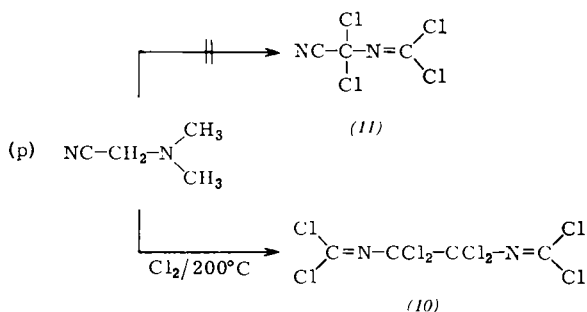
[35] Beispielsweise entsteht bei der Umsetzung mit 2 Mol Na_2S nicht das Senföl, sondern es tritt ein Austausch der vier Cl-Atome in α -Stellung ein: (10) : 2 $\text{Na}_2\text{S} \rightarrow \text{Cl}_2\text{C}=\text{N}-\text{CS}-\text{CS}-\text{N}=\text{CCl}_2 + 4 \text{NaCl}$; E. Kühle, unveröffentlicht.

Chlorierung von Tetramethyl-äthylendiamin zum Tetra- chloräthan-bisisocyaniddichlorid

116 g (1 Mol) Tetramethyl-äthylendiamin werden in 1000 ml 1,2,4-Trichlorbenzol gelöst. Man leitet einen schwachen Chlorstrom ein und bremst die sehr stark exotherme Reaktion durch Kühlung so, daß sich die Temperatur zwischen 70 und 80 °C hält. Nach Abklingen der Reaktion wird unter UV-Bestrahlung weiterchloriert und die Temperatur um 10–15 °C/Std. gesteigert. Bei 190–210 °C wird 5 Stunden chloriert und das Chlor dann mit Stickstoff ausgeblasen. Beim Abkühlen kristallisiert die Hauptmenge des Tetrachlor-äthanbisocyanidchlorids aus, der Rest kann durch weiteres Einengen der Lösung erhalten werden. Fp nach dem Umkristallisieren aus Toluol: 166 °C, weiße Blättchen.

Nicht nur die freien aliphatischen tertiären Amine, sondern auch deren Salze, z.B. die Hydrochloride, oder quartäre Salze, z.B. das Tetramethylammoniumchlorid, lassen sich – z.B. in Trichlorbenzol suspendiert – in die Isocyaniddichloride überführen. Allerdings sind hier infolge des heterogenen Charakters der Reaktion die Reaktionszeiten sehr lang und die Ausbeuten mäßig. Aus dem Trimethylaminhydrochlorid sowie aus dem Tetramethylammoniumchlorid konnte Trichlormethylisocyaniddichlorid und aus dem 2-Chloräthyl-dimethylamin-hydrochlorid das Pentachloräthylisocyaniddichlorid $\text{CCl}_3\text{-CCl}_2\text{-N=CCl}_2$ ($K_{p13} = 120\text{--}121^\circ\text{C}$), erhalten werden.

Überraschend erhält man bei der Chlorierung von Dimethylamino-acetonitril

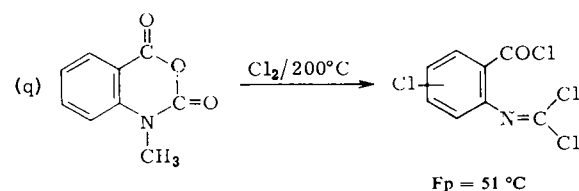


statt des Isocyaniddichlorides (11) unter Abspaltung von Chlorcyan und Dimerisierung des Bruchstückes $\text{-CCl}_2\text{-N=CCl}_2$ die Verbindung (10), die mit dem Chlorierungsprodukt des Tetramethyl-äthylendiamins identisch ist.

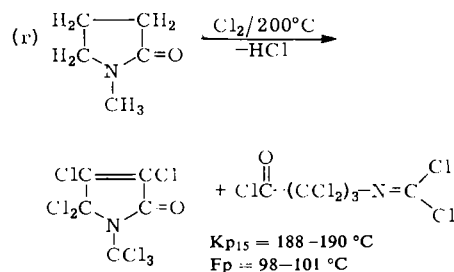
D. Ringspaltung und Ringschluß bei der Hochtemperatur-Chlorierung von Acylaminoverbindungen und tert. Aminen

I. Ringspaltungen

Am Beispiel des N-Methyl-isatosäureanhydrids wurde festgestellt, daß unter den Bedingungen der Hochtemperatur-Chlorierung auch Ringsprengungen möglich sind:



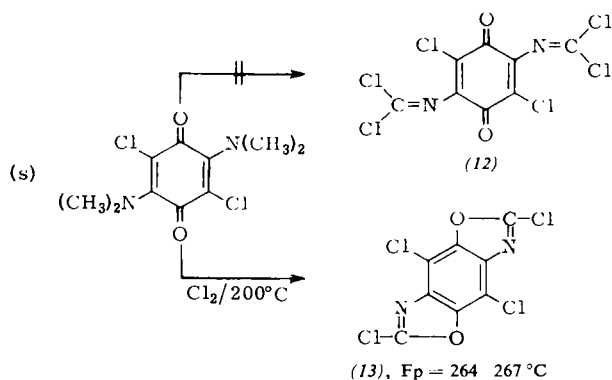
Die Ausbeute bei dieser Reaktion beträgt 42 % [30]. Ebenso lassen sich aliphatische Lactame aufspalten. Beispielsweise erhält man aus N-Methylpyrrolidon neben dem N-Trichlormethyl-tetrachlorpyrrolin-2-on das 1-Chlorcarbonyl-hexachlorpropyl-3-isocyanidchlorid [36].



Interessant verläuft die Hochtemperatur-Chlorierung des Hexamethylentetramins. Die Halogenierung dieser Verbindung bei niedriger Temperatur ist seit langem bekannt [37]. Sie führt zu sehr instabilen Additionsprodukten, die bis zu vier Halogenatome enthalten. Bei der Hochtemperatur-Chlorierung des Hexamethylentetramins in Trichlorbenzol wird das Ringgerüst gespalten und es entstehen Cyanurchlorid und Trichlormethylisocyaniddichlorid. Für ein technisches Verfahren zur Herstellung von Cyanurchlorid eignet sich diese Reaktion vorerst nicht, da die Ausbeuten zu schlecht sind.

II. Ringschluß

Bei günstiger sterischer Anordnung sind unter den Bedingungen der Hochtemperatur-Chlorierung auch Ringschlußreaktionen möglich. Ein Beispiel dieser Art ist die Chlorierung des 2.5-Dimethylamino-3.6-dichlor-p-benzochinons. Es entsteht nicht das zu erwartende Bis-isocyaniddichlorid (12), sondern durch Übergang vom chinoiden in den benzoiden Zustand und Ringschluß in 1.2- und 4.5-Stellung das Bischloroxazol (13) neben einem roten Öl bisher unbekannter Konstitution.



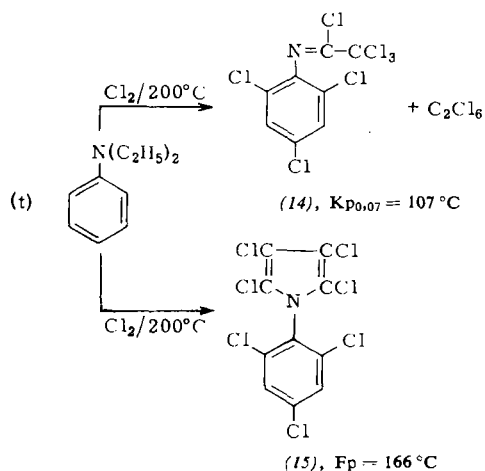
Bei der Hochtemperatur-Chlorierung des Diäthylani-
lins [38] bildet sich nicht nur das nach dem bisher Ge-
schilderten zu erwartende N-Trichlorphenyl-trichlor-
methyl-imidchlorid (unter Abspaltung von Hexa-

[36] *W. Zecher*, unveröffentlicht.

[37] *H. E. L. Horton*, Ber. deutsch. chem. Ges. 21, 2000 (1888).

[38] H. Tarnow, H. Holtschmidt u. I. Ugi, Deutsche Patentanmeldung F 37 066, IVd/12p (14. Juni 1962).

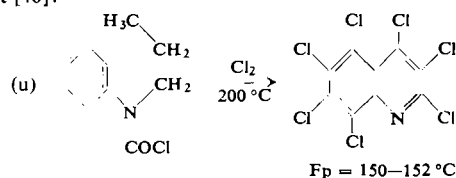
chloräthan), sondern überraschenderweise tritt auch eine C-C-Verknüpfung der Äthylreste ein unter Ringschluß zum N-(2,4,6-Trichlorphenyl)-2,3,4,5-tetrachlorpyrrol (15), Ausbeute: 38 %.



C-C-Verknüpfungen unter radikalischen Chlorierungsbedingungen sind in einigen Fällen beschrieben worden [39]. Diäthylanilin ist durch die Möglichkeit zur Bildung eines fünfgliedrigen Ringes und dessen Aromatisierung ein besonders

günstiger Fall. Zur präparativen Darstellung von (15) ist es jedoch vorteilhafter, das N-Phenyl-pyrrolidin einer Hochtemperatur-Chlorierung zu unterwerfen. Die Ausbeute an (15) beträgt dann 60–70 %.

Ein weiteres Beispiel einer Ringschlußreaktion unter gleichzeitiger Aromatisierung ist die Hochtemperatur-Chlorierung des N-Chlorcarbonyl-N-(n-propyl)-anilins, die mit einer Ausbeute von etwa 50 % zum bisher unbekannten Heptachlorchinolin führt [40]:



Dr. Dankert, Dr. Degener, Dr. Kühle, Dr. Tarnow und Dr. Zecher danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. M. Pestemer für zahlreiche spektroskopische Untersuchungen.

Eingegangen am 16. Mai 1962 [A 240]

[39] W. Protzer, DAS 1116647 (6. März 1959), Farbwerke Hoechst.

[40] H. Tarnow, H. Holtschmidt u. O. Bayer, Deutsches Patent angemeldet.

Synthesen in der Reihe des 3-Aminochinazol-4-ons und des 3-Aminobenzotriazin-4-ons

VON PROF. DR. S. PETERSEN, DR. H. HERLINGER, DR. E. TIETZE UND DR. W. SIEFKEN

WISSENSCHAFTLICHES HAUPTLABORATORIUM DER FARBENFABRIKEN BAYER AG, LEVERKUSEN

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Dr. e.h. Dr. h.c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Unter den Derivaten des 3-Amino-chinazol-4-ons und des 3-Amino-benzotriazin-4-ons finden sich Verbindungen mit narkotischer, sedativer, analgetischer und muskelrelaxierender Wirkung. Besonderes Interesse verdienen Verbindungen, die einmal oder mehrfach eine Urethan-Gruppe tragen und solche, die in 3-Stellung durch den Morpholinrest substituiert sind.

Einleitung

Viele pharmakologisch oder chemotherapeutisch wirksame Verbindungen können als Derivate des Hydrazins aufgefaßt werden. Sie besitzen eine -N-N-Gruppe in einem heterocyclischen Ring (Pyrazolone, Antipyrin, Pyrimidon, Butazolidin, Sulfa-pyridazin, Sulfa-thiadiazole, Hydrazino- und Dihydrazino-phthalazin, Cyclopentamethylen-tetrazol) oder als Bestandteil einer Seitenkette (Isonicotinsäurehydrazid, Aldehyd-thiosemicarbazone, Chinonguanylhydrazon-thiosemicarbazone) [1].

Seltener befaßte man sich in der Arzneimittelsynthese mit Hydrazin-Derivaten, in denen nur ein Stickstoffatom heterocyclisch festgelegt ist,

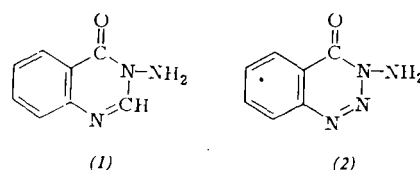


[1] E. Jucker, Angew. Chem. 71, 321 (1959), Tabelle 1.

das andere dagegen als N-Aminogruppe zur Seitenkette gehört [2]. Diese kann ihrerseits heterocyclisch aufgebaut sein, so daß man zu Verbindungen des Typs



gelangt. Unter den zahlreichen Verbindungen, die diesen allgemeinen Formeln genügen, interessierten wir uns besonders für Derivate des 3-Amino-chinazol-4-ons (1)



[2] Zu diesem Typ gehören die von E. Jucker beschriebenen Derivate des 1-Amino-acetindindions; Angew. Chem. 71, 331 (1959); A. H. Beckett u. J. V. Greenhill, J. med. pharm. Chem. 4, 423 (1961).