

## HORST BÖHME und DIETER MORF

Über  $\alpha$ -halogenierte Amine, V<sup>1)</sup>

### Azidomethyl-amine und Azidomethyl-ammoniumsalze

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 7. Januar 1958)

Chlormethyl- oder Brommethyl-dialkyl-amine reagieren mit Natriumazid in wäßriger Lösung oder mit einer Aufschlämmung von Silberazid in Methylenchlorid unter Bildung von Azidomethyl-dialkyl-aminen. Durch Wasser werden diese Verbindungen hydrolysiert, mit Alkylhalogeniden bilden sie quartäre Azidomethyl-ammoniumsalze und mit Phenylacetylen entsprechend substituierte 1.2.3-Triazole.

Aus  $\alpha$ -halogenierten Äthern erhält man durch Umsetzung mit Natriumazid in wäßriger Lösung  $\alpha$ -Azido-äther<sup>2)</sup>, aus  $\alpha$ -halogenierten Thioäthern entsprechend  $\alpha$ -Azido-thioäther<sup>3)</sup>. In analoger Weise gelang uns auch die Darstellung von  $\alpha$ -Azido-aminen. Wir suspendierten *N*-Chlormethyl-piperidin<sup>4)</sup> in Tetrachlorkohlenstoff und schüttelten mit konzentrierter, wäßriger Natriumazid-Lösung, bis nach einigen Sekunden keine festen Bestandteile mehr sichtbar waren. Die Tetrachlorkohlenstoffphase wurde sofort abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel abgesaugt, wobei als Rückstand in einer Ausbeute von 30% d. Th. i. Vak. destillierbares *N*-Azidomethyl-piperidin (I) hinterblieb. In besserer Ausbeute erhielten wir diese Substanz durch Umsetzung des  $\alpha$ -halogenierten Amins mit Silberazid in wasserfreien Lösungsmitteln, z. B. Methylenchlorid. Die Umsetzung erfolgte bereits bei Zimmertemperatur, zur Vervollständigung wurde noch einige Zeit unter Rühren, Feuchtigkeitsaustausch und Rückflußkühlung erhitzt.

Dimethyl-azidomethyl-amin (II) konnte durch Umsetzen von Dimethyl-brommethyl-amin mit wäßriger Natriumazid-Lösung nicht gewonnen werden, da diese Verbindung noch schneller hydrolysiert wird als das Piperidinderivat. Bei sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit gelang die Darstellung hingegen durch Umsetzung von Dimethyl-brommethyl-amin mit Silberazid in Methylenchlorid. Die Abtrennung des Lösungsmittels machte trotz Verwendung einer mit Braunschweiger Wendeln gefüllten Kolonne Schwierigkeiten. Obwohl das Destillat innerhalb eines Intervalls von 2° übergang, stimmten die Analysen nur angenähert. Durch Bestimmung der Hydrolyseprodukte einerseits sowie durch Quartärisierung andererseits konnte aber sichergestellt werden, daß die gesuchte Verbindung vorlag.

1) IV. Mitteil.: H. BÖHME, E. MUNDLOS und G. KEITZER, Chem. Ber. **91**, 656 [1958], vorstehend.

2) H. BÖHME, D. MORF und E. MUNDLOS, Chem. Ber. **89**, 2869 [1956].

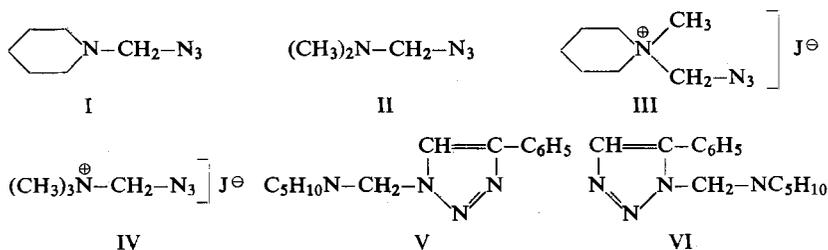
3) H. BÖHME und D. MORF, Chem. Ber. **90**, 446 [1957].

4) H. BÖHME, E. MUNDLOS und O. E. HERBOTH, Chem. Ber. **90**, 2003 [1957]; H. BÖHME, W. LEHNERS und G. KEITZER, Chem. Ber. **91**, 340 [1958].

Azidomethyl-amine sind farblose, leichtbewegliche Flüssigkeiten, die in gut verschlossener Flasche eine Zeitlang haltbar sind. Im Gegensatz zu den  $\alpha$ -Azido-äthern und  $\alpha$ -Azido-thioäthern sind sie gegen Wasser sehr empfindlich. Sie werden sofort hydrolysiert, wobei stickstoffwasserstoffsäures Amin und Formaldehyd entstehen. Das Azidion wurde qualitativ durch die Eisen(III)-Reaktion nachgewiesen; die quantitative Bestimmung erfolgte durch argentometrische Titration in der Hitze mit Kaliumchromat als Indikator<sup>5)</sup>. Der Silbersalzniederschlag löste sich in konz. Salpetersäure vollständig auf. Formaldehyd wurde nach der Oximmethode<sup>6)</sup> bestimmt.

Mit Alkylhalogeniden reagieren Dialkyl-azidomethyl-amine unter Bildung quartärer Ammoniumsalze. So konnte mit Methyljodid aus *N*-Azidomethyl-piperidin (I) *N*-Methyl-*N*-azidomethyl-piperidinium-jodid (III) und aus Dimethyl-azidomethylamin (II) Trimethyl-azidomethyl-ammoniumjodid (IV) dargestellt werden. Das erstere Salz färbte sich im Exsikkator auch beim Aufbewahren im Dunkeln bald leicht gelblich, das letztere veränderte sich hingegen innerhalb von vier Wochen nicht. Im Gegensatz zu den tertiären Basen werden die quartären Salze nicht hydrolysiert, so daß bei der Titration mit Silbernitrat nur ein Äquivalent verbraucht wird.

In ähnlicher Weise wie bei den  $\alpha$ -Azido-äthern<sup>2)</sup>, -thioäthern und -sulfonen<sup>3)</sup> gelang auch bei den Azidomethyl-aminen die Umsetzung mit Phenylacetylen zu Aminomethyl-phenyl-1.2.3-triazolen. Ausgehend von *N*-Azidomethyl-piperidin (I) wurde das höherschmelzende Isomere isoliert, dessen Struktur der Formel V oder VI entspricht; eine eindeutige Zuordnung war bisher nicht möglich.



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### *N*-Azidomethyl-piperidin (I)

a) 13.0 g 50-proz. *N*-Chlormethyl-piperidin<sup>4)</sup> wurden in 40 ccm Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und mit einer Lösung von 9.7 g Natriumazid in 30 ccm Wasser geschüttelt, bis nach einigen Sekunden alles  $\alpha$ -halogenierte Amin gelöst war. Es wurde sofort im Scheidetrichter getrennt, die Tetrachlorkohlenstoffphase mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. bei 40° abgesaugt. Sdp.<sub>14</sub> 74–75°, Ausb. 2.0 g (29% d. Th.).

b) 14.5 g 66-proz. *N*-Brommethyl-piperidin<sup>4)</sup> wurden in 100 ccm trockenem Methylenchlorid suspendiert und in einem Guß eine Silberazid-Suspension in Methylenchlorid zugegeben, die aus 17.0 g Silbernitrat und 6.5 g Natriumazid hergestellt worden war. Die Reaktion setzte schon bei Zimmertemperatur ein, erkenntlich an der Gelbfärbung des Niederschlags. Es wurde 2 Std. bei 45° unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, nach dem Erkalten

<sup>5)</sup> A. MAJRICH, Chem. Obzor 5, 3 [1930]; C. 1930 II, 949.

<sup>6)</sup> W. KRAUSE, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 90, 218 [1951].

das Silbersalz abgesaugt, das Filtrat über Calciumchlorid getrocknet und der größte Teil des Lösungsmittels bei Atmosphärendruck über eine Widmer-Kolonnen abdestilliert. Der eingeeengten Lösung wurde durch Destillation über eine kleine Kolonne mit Braunschweiger Wendeln weiteres Methylchlorid entzogen und die letzten Spuren des Lösungsmittels i. Vak. abgesaugt. Sdp.<sub>13</sub> 73–75°, Ausb. 6.2 g (82 % d. Th.).

$C_6H_{12}N_4$  (140.2) Ber. C 51.40 H 8.63 N 39.97 Gef. C 51.04 H 8.77 N 39.77

*Bestimmung des Formaldehyds* (nach der Oximethode)<sup>6)</sup>: 205.3 mg, 122.9 mg I wurden in Wasser eingewogen. Ber. 14.64 ccm, 8.79 ccm 0.1 n KOH, gef. 13.88 ccm, 8.85 ccm.

*Bestimmung des Azidions nach Hydrolyse von I*<sup>5)</sup>: 300 mg I wurden in Wasser, das sich in einem 100-ccm-Meßkolben befand, eingewogen und zur Marke aufgefüllt. Jeweils 25 ccm der Lösung wurden zum Sieden erhitzt, 5 Tropfen Kaliumchromatlösung zugefügt und mit 0.1 n AgNO<sub>3</sub> bis zur Rotfärbung titriert. Ber. 5.36 ccm 0.1 n AgNO<sub>3</sub>, gef. 5.42 ccm, 5.27 ccm.

*N-Methyl-N-azidomethyl-piperidinium-jodid (III)*: 0.70 g I blieben bei Zimmertemperatur mit 0.85 g Methyljodid 24 Stdn. stehen. Farblose Kristalle, die sich auch unter Lichtabschluß bald bräunlich verfärben. Schmp. 134–135° (Zers.) (aus Äthanol), Ausb. 1.1 g (78 % d. Th.).

$C_7H_{15}JN_4$  (282.1) Ber. C 29.80 H 5.36 J 44.99 N 19.86  
Gef. C 29.95 H 5.49 J 44.49 N 19.70

*Dimethyl-azidomethyl-amin (II)*: Zu 11.5 g Dimethyl-brommethyl-amin unter trockenem Methylchlorid wurde eine Silberazid-Suspension, dargestellt aus 18.7 g Silbernitrat und 7.15 g Natriumazid, gegeben und 2 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 45° gerührt. Die vom Silbersalz abgetrennte Methylchloridlösung wurde über Calciumchlorid getrocknet und über eine Kolonne mit Braunschweiger Wendeln abdestilliert, bis bei einer Badtemperatur von 140° kein Destillat mehr überging. Bei der anschließenden Destillation gingen unter langsamem Steigen der Temperatur bis 108° 1.5 g über, danach der größte Teil des Rückstandes zwischen 108–110°. Auch bei wiederholter Destillation änderte sich der Siedepunkt nicht. Ausb. 4.0 g (48 % d. Th.) eines nach der N-Bestimmung etwa 95-proz. Produktes.

$C_3H_8N_4$  (100.1) Ber. C 35.99 H 8.05 N 55.96 Gef. C 35.17 H 8.26 N 52.90

*Bestimmung von Azidion*<sup>5)</sup> und *Formaldehyd*<sup>6)</sup> nach Hydrolyse von II: 586.6 mg II wurden in Wasser eingewogen, das sich in einem 100-ccm-Meßkolben befand, und aufgefüllt. In jeweils 20 ccm der Lösung wurde mit 0.1 n AgNO<sub>3</sub> der Gehalt an Azidion und mit 0.1 n KOH Formaldehyd nach der Oximethode bestimmt. Ber. 11.73 ccm 0.1 n AgNO<sub>3</sub> bzw. 0.1 n KOH, gef. 11.25, 11.20 ccm AgNO<sub>3</sub> bzw. 11.10, 11.35 ccm KOH.

*Trimethyl-azidomethyl-ammonium-jodid (IV)*: 0.45 g II wurden mit 0.85 g Methyljodid unter Eiskühlung zusammengegeben. Die Umsetzung erfolgte sofort, und das erstarrte Reaktionsgemisch wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farb., beständige Kristalle vom Schmp. 134° (Zers.). Ausb. 0.8 g (73 % d. Th.).

$C_4H_{11}JN_4$  (242.1) Ber. C 19.84 H 4.58 J 52.43 N 23.15  
Gef. C 19.95 H 4.73 J 51.83 N 22.98

*Piperidinomethyl-phenyl-1.2.3-triazol (V bzw. VI)*: 1.0 g N-Azidomethyl-piperidin und 0.7 g Phenylacetylen wurden 5–6 Stdn. auf 110° erhitzt, wobei die Innentemperatur zunächst auf 115° stieg, um dann im Verlauf von ungefähr 45 Min. auf 110° abzusinken. Das nach dem Abkühlen erstarrte Reaktionsprodukt wurde auf Ton von anhaftendem Öl befreit und aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 94–95°, Ausb. 0.9 g (53 % d. Th.).

$C_{14}H_{18}N_4$  (242.3) Ber. C 69.39 H 7.49 N 23.12 Gef. C 69.51 H 7.60 N 22.94