

Gerwalt Zinner, Wolfgang Kliegel und Wolfgang Ritter

Hydroxylamin-Derivate, XXVII¹⁾

Über Aminale mit *N,O*-Dialkyl-hydroxylaminen

Aus den Instituten für Pharmazeutische Chemie der Universitäten Marburg (Lahn) und Münster (Westf.)*)

(Eingegangen am 30. September 1965)

N,O-Dimethyl-hydroxylamin reagiert mit Formaldehyd und höheren Aldehyden zu Halbaminalen und Aminalen, die sich destillativ auftrennen lassen. Die Halbaminale setzen sich leicht mit Aminen, Hydrazinen und Mercaptanen zu gemischten Aminalen bzw. *N,S*-Acetalen um; die Vollaminale können mit Acylchloriden gespalten werden. Mit *N,O*-Diäthyl-hydroxylamin wurden nur Aminale isoliert.

Die schon lange bekannten *N*-Hydroxymethyl-dialkylamine²⁾, also Halbaminale sind, soweit sie Flüssigkeiten darstellen³⁾, nicht unzersetzt destillierbar⁴⁾. Eine Ausnahme bilden aber die kürzlich beschriebenen, sowohl mit Formaldehyd⁵⁾ als auch mit höheren Aldehyden⁶⁾ gebildeten Halbaminale des Aziridins. Den Grund hierfür wie

*) Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig.

- 1) XXVI. Mittel.: *G. Zinner* und *W. Kliegel*, Chem. Ber. **99**, 895 (1966); XXV. Mittel.: *G. Zinner* und *R.-O. Weber*, Pharmazie, im Druck; XXIV. und XXIII. Mittel.: *G. Zinner* und Mitarbb., Arch. Pharmaz., im Druck; XXII. Mittel.: *G. Zinner*, *R.-O. Weber* und *W. Ritter*, ebenda **298**, 869 (1965); XXI. Mittel.: *G. Zinner* und *R.-O. Weber*, ebenda **298**, 805 (1965).
- 2) *L. Henry*, Bull. Acad. roy. Belgique [3], **29**, 355 (1895); vgl. Ber. dtsh. chem. Ges. **28/IV**, 851 (1895).
- 3) Feste Hydroxymethylamine sind dagegen gut charakterisierbar, z.B. *N*-Hydroxymethyl-dibenzylamin (Schmp. 96°): *L. Henry*, Bull. Acad. roy. Belgique [3], **28**, 376 (1894), zit. nach Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Hauptwerk Bd. XII, S. 1041. Neuerdings wurde auch *N*-Hydroxymethyl-piperidin im festen Zustand (Zers.-P. 30–31°) erhalten: *R. G. Kostyanovskij* und *O. A. Pan'shin*, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1963**, 182, C. A. **58**, 12507 f (1963).
- 4) *H. Hellmann* und *G. Opitz*, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- 5) *N*-Hydroxymethyl-aziridin wird mit unterschiedlichem Sdp. beschrieben: *R. G. Kostyanovskij*, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **135**, 853 (1960), C. A. **55**, 12380a (1961), gibt an: Sdp.₁ 45–48°, Sdp.₂ 55–56°, Sdp._{3–5} 65–66°, Schmp. 19.1°, n_D^{20} 1.4548 (später wird der Schmp. höher gefunden: *R. G. Kostyanovskij* und *V. F. Bystrov*, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1962**, 1488, C. A. **58**, 4401f (1963), mit 33.8–34.6°; *R. G. Kostyanovskij*, *O. A. Yuzhakova* und *V. F. Bystrov*, ebenda **1962**, 1666, C. A. **58**, 6764 g (1963), mit 34–34.8°). *K. C. Tsou*, *K. Hoegerle* und *H. C. F. Su*, J. med. pharmac. Chem. **6**, 435 (1963), geben an: Sdp.₅ 49–50°, n_D^{20} 1.4688.
- 6) Die ersten „Additionsverbindungen“ von Aziridin mit höheren Aldehyden wurden von *A. Dornow* und *W. Schacht*, Chem. Ber. **82**, 464 (1949), beschrieben; als Halbaminale formuliert sie aber erst *H. Bestian* in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 244, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958. Später wurden Halbaminale des Aziridins mit Acet-, Propion- und Butyraldehyd als destillierbare Verbindungen beschrieben: *N. J. Rouborn* und *W. L. Howard*, J. org. Chemistry **27**, 1039 (1962).

auch für die Destillationsbeständigkeit von Hydroxymethyl-phosphinen⁷⁾ sehen wir außer in den niedrigen Siedepunkten vor allem auch in der nur geringen Basizität der Amin- bzw. Phosphin-Komponente. Insofern besteht eine Übereinstimmung mit der vor einigen Jahren von uns gefundenen überraschenden Destillationsbeständigkeit einiger Halbaminale der Hydroxylaminreihe⁸⁾, über deren Herstellung und Verhalten wir im folgenden berichten.

Als wir *N.O*-Dimethyl-hydroxylamin (**1a**) im Mol-Verhältnis 2 : 1 mit Formaldehyd (**2a**) umsetzten, erhielten wir neben dem zu erwartenden Aminoal (**3a**)⁹⁾ in etwa gleicher Menge auch eine höher siedende Verbindung, die als Halbaminale (**4a**) identifiziert werden konnte. Es ist auffallend, daß dieses hierbei trotz der Gegenwart überschüssigen *N.O*-Dimethyl-hydroxylamins entsteht; andererseits wurde aber auch bei der im Mol-Verhältnis 1 : 1 durchgeführten Reaktion neben dem Halbaminale das Vollaminale isoliert.

Das gleiche Verhalten zeigten auch die Umsetzungen mit höheren aliphatischen Aldehyden: Während diese mit sek. Aminen bekanntlich Enamine bilden¹⁰⁾, isolierten wir aus den Reaktionsansätzen des *N.O*-Dimethyl-hydroxylamins mit Butyr- und Isobutyraldehyd (**2b**, **2c**) wiederum nur Halb- und Vollaminale; die Anwesenheit der betreffenden Enamin-Derivate¹¹⁾ war lediglich in den Destillationsvorläufen IR-spektrographisch nachweisbar (Bande bei 1670–1680/cm), auch durch Destillation z. B. des Aminoals **3c** unter Normaldruck (Sdp. 160–169°) ließ sich eine Enamin-Bildung nicht in nennenswertem Ausmaß erzwingen.

Mit Benzaldehyd wurde bisher nur das Vollaminale (**3d**) erhalten. Auch bei den Umsetzungen von *N.O*-Diäthyl-hydroxylamin (**1b**) mit Form- und Isobutyraldehyd konnte noch kein reines Halbaminale isoliert werden; geringe Mengen ließen sich, bei der Anwendung von Isobutyraldehyd, neben dem Enamin-Derivat in den Vorläufen der Destillation IR-spektroskopisch nachweisen.

Die aus *N.O*-Dimethyl-hydroxylamin und Formaldehyd bzw. Isobutyraldehyd gebildeten Halbaminale **4a** und **c** bilden mit Phenylisocyanat unter Abspaltung des Aldehyds die Phenylcarbamoyl-Verbindung **11** des *N.O*-Dimethyl-hydroxylamins. Wir erklären uns dies mit der Möglichkeit zur Ausbildung eines cyclischen Übergangszustandes **12** beim Angriff des acylierenden Carbonium-Ions am Hydroxylamin-Stickstoffatom, wodurch dieses gegenüber dem Hydroxyalkyl-Sauerstoffatom bevorzugt wird. Das gleiche Verhalten zeigten auch die ohnehin unbeständigeren Halbaminale aus Formaldehyd und Piperidin bzw. Morpholin; von einigen [α -Hydroxyalkyl]-aziridinen ist eine entsprechende Reaktion beschrieben worden¹²⁾.

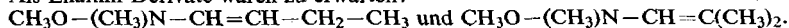
⁷⁾ H. Hellmann, J. Bader, H. Birkner und D. Schumacher, Liebigs Ann. Chem. **659**, 49 (1962), beschreiben u. a. Hydroxymethyl-diäthyl-phosphin, Sdp.₁₀ 70°.

⁸⁾ G. Zinner und W. Ritter, Angew. Chem. **75**, 640 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 399 (1963).

⁹⁾ Ein festes Derivat dieses Typs, nämlich *N.N'*-Dibenzyloxy-*N.N'*-dibenzyl-methylendiamin („Methylen-bis-[*O.N*-dibenzyl-hydroxylamin]“), Schmp. 48–49°, war bereits von H. Hellmann und K. Teichmann, Chem. Ber. **89**, 1134 (1956), beschrieben worden.

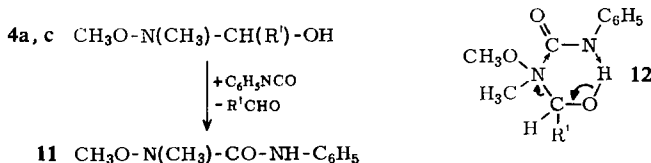
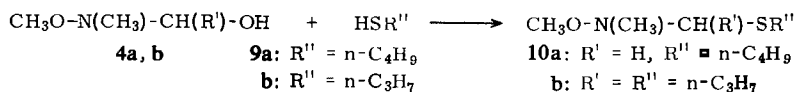
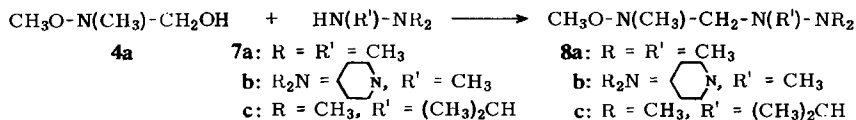
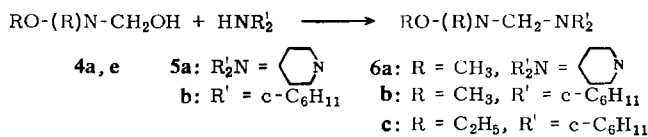
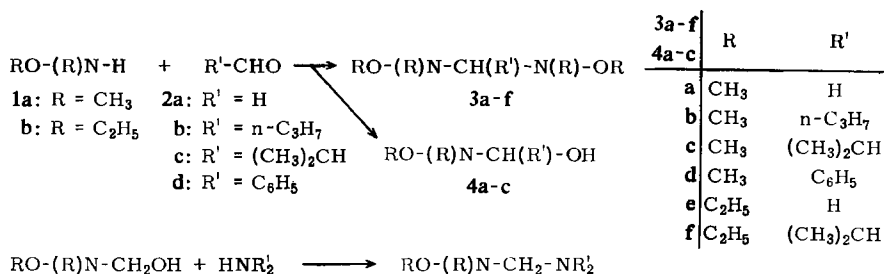
¹⁰⁾ C. Mannich und H. Davidsen, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2106 (1936).

¹¹⁾ Als Enamin-Derivate waren zu erwarten:

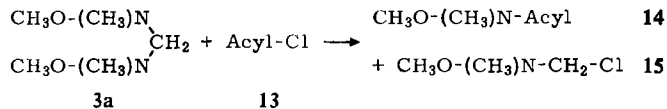


¹²⁾ N. J. Rabourn und W. L. Howard, l. c.⁶⁾.

Die Halbaminale ließen sich mit nucleophilen Stoffen wie Aminen (5), Hydrazinen (7) und Mercaptanen (9) zu den gemischten Aminen 6 und 8 sowie den N,S-Acetalen 10 umsetzen; eine vorherige Isolierung der Halbaminale ist nicht nötig.



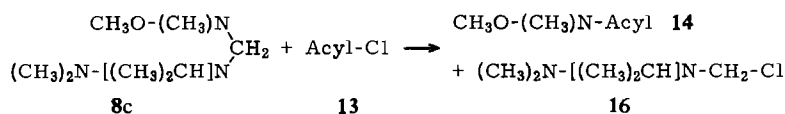
Die neuen Aminale haben wir nach *Böhme* und *Hartke*¹³⁾ mit Acylchloriden (13) spalten können. Aus dem symmetrischen Aminal 3a z. B. entstanden in hohen Ausbeuten die betreffenden Acyl-hydroxylamine 14¹⁴⁾. Die Chlormethylverbindung 15 wurde jedoch noch nicht in reinem Zustand gewonnen.



¹³⁾ *H. Böhme* und *K. Hartke*, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

¹⁴⁾ Eine Spaltung mit Chlorsulfonsäure-äthylester haben wir bereits beschrieben: *G. Zinner* und *W. Ritter*, Arch. Pharmaz. **296**, 681 (1963).

Das gemischte Aminal **8c** spaltet *einsinnig* auf; die Acylgruppe tritt an das Stickstoffatom des *N,O*-Dimethyl-hydroxylamins (zu **14**), daneben entsteht die Chlor-methylverbindung der Hydrazinkomponente (**16**):



Auch das unsymmetrische Aminal Morpholinomethyl-dicyclohexyl-amin konnten wir bereits mit Acylchlorid *einsinnig* spalten¹⁵⁾.

Beschreibung der Versuche

1. Umsetzungen der *N,O*-Dialkyl-hydroxylamine **1** mit den Aldehyden **2** zu den Aminalen **3** und Halbaminale **4**

a) Unter Rühren und Eiskühlung ließ man zu 0.1 Mol *Aldehyd* (evtl. in wäbr. Lösung) 0.2 Mol *N,O*-Dialkyl-hydroxylamin tropfen, sättigte nach etwa 1stdg. Nachrühren mit Kaliumcarbonat, trocknete die organische Schicht über Kaliumcarbonat und destillierte.

b) In gleicher Weise wurden die Umsetzungen im Mol-Verhältnis 1 : 1 durchgeführt.

Man erhielt die Verbindungen in Tab. 1 und 2.

2. Umsetzung von *N*-Methoxy-*N*-methyl-aminomethanol (**4a**) mit *Phenylisocyanat*: 0.9 g **4a** (10 mMol) versetzte man mit der Lösung von 1.2 g *Phenylisocyanat* (10 mMol) in 5 ccm absol. Äther, ließ 6 Stdn. im Kühlschrank stehen und kristallisierte die ausgeschiedene Substanz aus wäbr. Äthanol um. Schmp. 60–61°, übereinstimmend, auch im IR-Spektrum, mit authent. *N*-Methoxy-*N*-methyl-*N'*-phenyl-harnstoff¹⁶⁾ (**11**); Ausb. 0.8 g (46%).

3. Umsetzung von *N*-Methoxy-*N*-methyl-1-amino-2-methyl-propanol-(1) (**4c**) mit *Phenylisocyanat*: 1.3 g **4c** (10 mMol) in 10 ccm absol. Äther ließ man nach Zugabe von 1.2 g *Phenylisocyanat* (10 mMol) im Kühlschrank stehen, brachte anderntags i. Vak. zur Trockne und kristallisierte aus Benzol und Petroläther (40°) um. Schmp. 63°, im IR-Spektrum übereinstimmend mit authent. **11**¹⁶⁾. Ausb. 1.5 g (83%).

4. Darstellung gemischter Aminaler der Typen **6** und **8** sowie der *N,S*-Acetale **10**

a) Frisch dest. *Halbaminale* (**4**) versetzte man unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit der äquimolaren Menge des betreffenden *Amins* (**5**), *Hydrazins* (**7**) oder *Mercaptans* (**9**), sättigte nach 2 Stdn. mit Kaliumcarbonat und destillierte die über Kaliumcarbonat getrocknete organische Schicht.

b) Zu 0.1 Mol wäbr. *Formaldehyd*-Lösung tropfte man unter Rühren und Eiskühlung zunächst 0.1 Mol *N,O*-Dialkyl-hydroxylamin und etwas später 0.1 Mol des betreffenden *Amins* (**5**), *Hydrazins* (**7**) oder *Mercaptans* (**9**) und arbeitete, wie unter a) beschrieben, auf. Man erhielt die Verbindungen in Tab. 3.

5. Spaltung von *N,N'*-Dimethoxy-*N,N'*-dimethyl-methylendiamin (**3a**) mit Säurechloriden

a) Zu 4.0 g **3a** (30 mMol) in 40 ccm absol. Äther gab man 4.2 g *Benzoylchlorid* (30 mMol) in 30 ccm absol. Äther, erwärmte einige Stdn. auf dem Wasserbad, trennte das abgeschiedene

¹⁵⁾ G. Zinner und W. Kliegel, Chem. Ber. **98**, 4036 (1965).

¹⁶⁾ L. W. Jones und R. T. Major, J. Amer. chem. Soc. **49**, 1527 (1927); Schmp. 61°.

Tab. 1. Dargestellte Aminale 3a–f

Aminal	Sdp./Torr n_D^{20}	% Ausb. (*)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
<i>N,N'</i> -Dimethoxy- <i>N,N'</i> - dimethyl-methylen- diamin (3a)	40°/30 1.4052	a) 25–45 b) 20	$C_5H_{14}N_2O_2$ (134.2)	Ber. 44.76 Gef. 44.60	10.52 10.41	20.88 20.12
<i>N,N'</i> -Dimethoxy- <i>N,N'</i> - dimethyl-butyliden- diamin (3b)	62°/12 1.4230	b) 55	$C_8H_{20}N_2O_2$ (176.3)	Ber. 54.51 Gef. 54.62	11.44 11.24	15.89 16.25
<i>N,N'</i> -Dimethoxy- <i>N,N'</i> - dimethyl-isobutyliden- diamin (3c)	62°/12 1.4251	a) 62 b) 20–50	$C_8H_{20}N_2O_2$ (176.3)	Ber. 54.51 Gef. 54.68	11.44 11.38	15.89 15.71
<i>N,N'</i> -Dimethoxy- <i>N,N'</i> - dimethyl-benzyliden- diamin (3d)	68–70°/0.05 1.5002	b) 65	$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210.3)	Ber. 62.83 Gef. 63.21	8.63 8.69	13.32 13.67
<i>N,N'</i> -Diäthoxy- <i>N,N'</i> - diäthyl-methylen- diamin (3e)	70–72°/12 1.4143	a) 83 b) 64	$C_9H_{22}N_2O_2$ (190.3)	Ber. 56.81 Gef. 56.80	11.65 11.61	14.72 14.75
<i>N,N'</i> -Diäthoxy- <i>N,N'</i> - diäthyl-isobutyliden- diamin (3f)	110–113°/14 1.4300	b) 31	$C_{12}H_{28}N_2O_2$ (232.4)	Ber. 62.03 Gef. 62.16	12.15 12.00	12.06 11.96

* a) Ausb. der Umsetzung im Mol-Verhältnis 2 : 1; b) im Molverhältnis 1 : 1.

Tab. 2. Dargestellte Halbaminale 4a–c

Halbaminale	Sdp./Torr n_D^{20}	% Ausb. (*)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
<i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl- aminomethanol (4a)	33°/8 1.4165	a) 35–50 b) 55	$C_3H_9NO_2$ (91.1)	Ber. 39.55 Gef. 39.17	9.96 10.54	15.38 15.64
<i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl- 1-amino-butanol-(1) (4b)	28°/12 1.4222	b) 42	$C_6H_{15}NO_2$ (133.2)	Ber. 54.11 Gef. 54.04	11.35 11.43	10.52 11.14
<i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl- 1-amino-2-methyl- propanol-(1) (4c)	41°/95 1.4167	b) 30–35	$C_6H_{15}NO_2$ (133.2)	Ber. 54.11 Gef. 53.97	11.35 11.18	10.52 10.72

* a) Ausb. der Umsetzung im Mol-Verhältnis 2 : 1; b) im Mol-Verhältnis 1 : 1.

Öl ab, engte die äther. Lösung ein und destillierte deren Rückstand. Man erhielt 3.5 g (71%) *N*-Methoxy-*N*-methyl-benzamid (14, Acyl = C_6H_5CO), Sdp.₁ 95°, Sdp.₁₁ 130–132°, n_D^{20} 1.5330.

$C_9H_{11}NO_2$ (165.2) Ber. C 65.44 H 6.71 Gef. C 65.07 H 6.95

b) Zu 1.3 g 3a (10 mMol) in 20 ccm absol. Äther tropfte man langsam eine Lösung von 1.1 g Chlorameisensäure-äthylester (10 mMol) in 10 ccm absol. Äther, ließ 1 Stde. nachrühren, destillierte den Rückstand der i. Vak. eingengten äther. Lösung und erhielt 1.2 g (90%) *N*-Methoxy-*N*-methyl-äthylcarbammat¹⁷⁾ (14, Acyl = $CO_2C_2H_5$), Sdp.₈ 46°, n_D^{20} 1.4133.

¹⁷⁾ Siehe unter Versuchsbeschreibung Nr. 7.

Tab. 3. Dargestellte gemischte Aminale **6** und **8** sowie *N,S*-Acetale **10**

Verbindung	Sdp./Torr <i>n</i> _D ²⁰	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	S
Methoxy-methyl- piperidinomethyl-amin (6a)	61–62°/10 1.4460	67	C ₈ H ₁₈ N ₂ O (158.3)	Ber. 60.72 Gef. 60.64	11.47 11.88		
Methoxy-methyl-dicyclo- hexylaminomethyl-amin (6b)	85°/0.02 1.4828	66	C ₁₅ H ₃₀ N ₂ O (254.4)	Ber. 11.01 Gef. 11.53		11.01 11.53	
Äthoxy-äthyl-dicyclo- hexylaminomethyl-amin (6c)	95–97°/0.03 1.4785	57	C ₁₇ H ₃₄ N ₂ O (282.5)	Ber. 11.01 Gef. 10.11		9.92 10.11	
Methoxy-methyl-trimethyl- hydrazinomethyl-amin (8a)	46°/12 1.4235	40	C ₆ H ₁₇ N ₃ O (147.2)	Ber. 48.95 Gef. 48.76	11.64 11.39	28.55 28.57	
Methoxy-methyl-[1-methyl- 2,2-pentamethylen-hydrazinomethyl]- amin (8b)	91°/9 1.4583	32	C ₉ H ₂₁ N ₃ O (187.3)	Ber. 22.44 Gef. 22.29		22.44 22.29	
Methoxy-methyl-[2,2-dimethyl-1-iso- propyl-hydrazinomethyl]-amin (8c)	59°/9 1.4286	52	C ₈ H ₁₇ N ₃ O (175.3)	Ber. 54.82 Gef. 54.63	12.08 11.85	23.98 24.20	
Methoxy-methyl-butylmercaptomethyl- amin (10a)	74°/10 1.4580	65	C ₇ H ₁₇ NOS (163.3)	Ber. 51.49 Gef. 51.14	10.49 10.74	8.58 8.73	19.64 19.92
Methoxy-methyl-[1-propylmercapto- butyl]-amin (10b)	101°/23 1.4598	71	C ₉ H ₂₁ NOS (191.3)	Ber. 56.50 Gef. 56.22	11.06 10.95	7.32 7.79	

6. Spaltung von *Methoxy-methyl-[2.2-dimethyl-1-isopropyl-hydrazinomethyl]-amin* (8c) mit *Chlorameisensäure-äthylester*: Zu 4.55 g 8c (26 mMol) in 40 ccm absol. Äther tropfte man bei sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit unter Rühren langsam eine Lösung von 2.82 g *Chlorameisensäure-äthylester* (26 mMol) in 10 ccm absol. Äther, ließ 1 Stde. nachrühren, 3 weitere Stdn. stehen, saugte dann die abgeschiedene Substanz auf einer Glasfritte ab, wusch schnell mit absol. Äther und Petroläther (40°) und trocknete i. Vak. Ausb. 3.3 g (85% d. Th.) *1.1-Dimethyl-2-chlormethyl-2-isopropyl-hydrazin* (16), Schmp. 108–110° (Zers.).

$C_6H_{15}ClN_2$ (150.7) Ber. Cl 23.6 Gef. Cl 23.0

Aus dem Filtrat erhielt man 3.2 g (92%) *N-Methoxy-N-methyl-äthylcarbamate*¹⁷⁾ (14, Acyl = $CO_2C_2H_5$), Sdp.₁₂ 51–52°, n_D^{20} 1.4132.

7. *N-Methoxy-N-methyl-äthylcarbamate* (*N,O-Dimethyl-hydroxyurethan*) (14, Acyl = $CO_2C_2H_5$) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Major und Fleck¹⁸⁾ aus *Hydroxyurethan* und *Dimethylsulfat* bei 25–30° neben 20% *Methoxy-äthylcarbamate* (Sdp.₈ 80°, n_D^{20} 1.4231)¹⁹⁾ hergestellt und durch fraktionierte Destillation in 41-proz. Ausb. analysenrein²⁰⁾ erhalten: Sdp.₈ 45–46°, Sdp.₇₄₆ 161–163°, n_D^{20} 1.4130.

$C_5H_{11}NO_3$ (133.2) Ber. C 45.11 H 8.33 N 10.52 Gef. C 45.05 H 8.38 N 10.74

¹⁸⁾ R. T. Major und E. E. Fleck, J. Amer. chem. Soc. 50, 1479 (1928).

¹⁹⁾ G. Zinner, R.-O. Weber und W. Ritter, Arch. Pharmaz. 298, 869 (1965).

²⁰⁾ Die von R. T. Major und E. E. Fleck¹⁸⁾ hergestellte Verbindung siedete wie das von L. W. Jones, Amer. chem. J. 20, 40 (1898), beschriebene unreine Produkt bei 150–155°. [461/65]