

Horst Böhme und Herbert Orth

Über α -halogenierte Amine, XV¹⁾

Zur Gewinnung quartärer Imidazolidiniumsalze

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 22. März 1966)

α -Halogenierte Amine reagieren mit β -Chloräthyl-aminen oder Aziridinen über mono-quartäre Ammoniumsalze vom Typ **2** bzw. **6** zu bis-quartären, tertiär-quartären oder mono-quartären Imidazolidiniumsalzen des Typs **3** bzw. **7**.

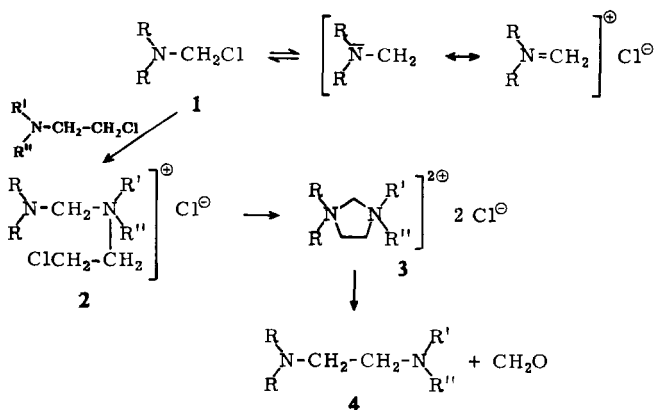
Quartäre Imidazolidiniumsalze finden sich bisher nur vereinzelt beschrieben²⁾. Als sehr variationsfähiger Weg zur Gewinnung dieser Verbindungen erwies sich die Umsetzung von Chlormethyl-dialkylaminen **1** mit β -Chloräthyl-dialkyl-aminen, die über ein monoquartäres Salz **2** verläuft; dessen β -Chloräthylrest schließt sodann den Ring zum bis-quartären Imidazolidiniumsalz **3**. Gibt man beispielsweise unter Rühren zu einer Suspension von Dimethyl-chlormethyl-amin in Acetonitril Dimethyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin und hält bei 40–50°, so gewinnt man in guter Ausbeute 1.1.3.3-Tetramethyl-imidazolidinium-dichlorid (**3a**) als farblose, hygroskopische Kristalle. Ihre wäßrige Lösung reagierte neutral, und es ließen sich 2 Äquiv. Chlorid-Ionen titrieren; nach Zugabe von Lauge war 1 Mol. Formaldehyd quantitativ zu bestimmen und Tetramethyläthylendiamin (**4a**) als zweites Hydrolyseprodukt in Form seines Pikrates zu isolieren. Löste man **3a** in Methanol und versetzte mit 70-proz. Perchlorsäure, so wurde das luftbeständige 1.1.3.3-Tetramethyl-imidazolidinium-diperchlorat erhalten. Sein sehr übersichtliches Kernresonanzspektrum (Lösungsmittel Trideuteroacetonitril, als Standard Tetramethylsilan) wies Singulets bei 6.65, 5.83 und 5.04 τ auf im Flächenverhältnis 12 : 4 : 2, die 12 Methylprotonen, 4 Äthylenprotonen und 2 Methylenprotonen zuzuordnen sind.















Aus *N*-Chlormethyl-piperidin und Dimethyl- bzw. Diäthyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin wurden analog die Spiro-imidazolidiniumsalze **3b** und **3c** gewonnen, sowie ausgehend von *N*- $[\beta$ -Chlor-äthyl]-piperidin und *N*-Chlormethyl-piperidin das bis-quartäre Dispiro-Salz **3d**. Entsprechende Derivate des Pyrrolidins bzw. Morpholins sind **3e**, **3f** und **3g**.

Setzte man sekundäre β -Chloräthyl-amine bei Raumtemperatur um, so erhielt man tertiär-quartäre Imidazolidiniumsalze, aus Methyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin und Dimethyl-chlormethyl-amin beispielsweise 1.1.3-Trimethyl-imidazolidinium-dichlorid (**3h**), eine gleichfalls sehr hygroskopische Substanz, die in wäßrig-alkalischer Lösung unter

¹⁾ XIV. Mittel.: H. Böhme und A. Müller, Arch. Pharmaz. **296**, 65 (1963).

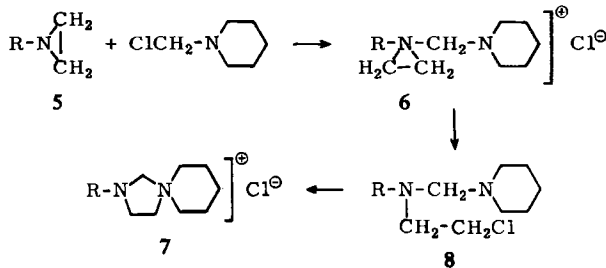
²⁾ Z. B. Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG (Erf. E. Plötz), Dtsch. Bundes-Pat. 962796, C. 1957, 9515; Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG (Erf. T. Pfirrmann, G. Wenner und H. G. Trieschmann), Dtsch. Bundes-Pat. 1042589, C. 1961, 3523; N. G. Nosenkova, Trudy Sverdlovsk Sel'shokhoz Inst. **7**, 371 (1960), C. A. **55**, 24759 (1961).



	R	R	R'	R''
a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
b			CH ₃	CH ₃
c			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d				
e				
f				
g				
h	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
i			CH ₃	H
k			CH ₃	H
l			CH ₃	H
m			C ₆ H ₅ -CH ₂	H

quantitativer Abscheidung von Formaldehyd und Bildung von Trimethyl-äthylen-diamin (**4h**) zerfiel. Ähnlich reagierten auch *N*-Chlormethyl-pyrrolidin, -morpholin und -piperidin mit Methyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin bei Raumtemperatur zu **3i**, **3k** und **3l**. Am Beispiel des Piperidinderivates gelang es auch, als Primärprodukt der Umsetzung das monotertiäre Salz **2l** zu isolieren, wenn wir bei -20° arbeiteten. Löste man **2l** in Wasser, so ließ sich ohne Erwärmen je 1 Mol. Formaldehyd und Chlorid-Ionen titrieren, sowie acidimetrisch 1 Äquiv. Base. Erhitzte man die wäßrige Lösung, so war ein weiteres Äquiv. Chlorid-Ionen zu erfassen. Die gleichen Ergebnisse brachte die Umsetzung von $[\beta$ -Chlor-äthyl]-benzyl-amin und *N*-Chlormethyl-piperidin; arbei-

tete man bei 0°, so entstand das Hydrochlorid **2m**, das bei 40–50° den Ring zum bicyclischen Salz **3m** schloß.



a: R = C₆H₅-CH₂-CH₂ b: R = CH₃-CH₂-CH₂-CH₂

Versuche zur Gewinnung der monoquartären Imidazolidiniumsalze durch Abspaltung von Halogenwasserstoff aus den tertiär-quartären führten nicht zum Erfolg, doch gelang die Darstellung von Vertretern dieses Typs durch Umsetzung von α -halogenierten Aminen mit Aziridinen. Aus *N*-[β -Phenyl-äthyl]-aziridin (**5a**) und *N*-Chlor-methyl-piperidin entstand beispielsweise das stabile, monoquartäre Imidazolidiniumsalz **7a**; die Reaktion dürfte über die Zwischenstufen **6** und **8** verlaufen. Ging man von *N*-Butyl-aziridin (**5b**) aus, so gelang es, das Primärprodukt **6b** zu isolieren, eine farblose, stark hygroskopische, instabile Substanz, die beim Stehenlassen an der Luft Formaldehyd abspaltete und in wäßriger Lösung je 1 Äquiv. Halogenid-Ionen, Base und Formaldehyd titrieren ließ.

Den *Farbwerken Hoechst AG* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, der *Degussa*, Frankfurt/Main, für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Die Umsetzungen wurden in einer sorgfältig getrockneten Schließapparatur ausgeführt, die es erlaubte, das Absaugen, Reinigen und Trocknen der Reaktionsprodukte unter trockenem Stickstoff vorzunehmen und Filtrate sowie Niederschläge ohne Zutritt der Außenluft in andere Gefäße zu überführen. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden stets sorgfältig gereinigt und, wenn möglich, direkt in das Reaktionsgefäß hineindestilliert.

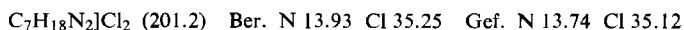
Die meist sehr hygroskopischen Chloride wurden zur Analyse in Wasser eingewogen, durch Umschwenken gelöst und im Meßkolben aufgefüllt; in aliquoten Teilen wurden je nach der vorliegenden Substanz ermittelt:

- basischer Stickstoff durch acidimetrische Titration gegen Bromphenolblau
- Gesamtstickstoff nach Kjeldahl
- Chlorid-Ionen nach Volhard
- Gesamthalogen durch Erhitzen mit Lauge und anschließende argentometrische Titration
- Formaldehyd maßanalytisch nach der Oxim-Methode, photometrisch mit Chromotrop-säure oder gravimetrisch mit Dimedon
- Perchlorat-Ionen gravimetrisch mit Nitron.

1.1.3.3-Tetramethyl-imidazolidinium-dichlorid (**3a**): Zu einer Suspension von 8.0 g *Dimethyl-chlormethyl-amin*³⁾ in 60 ccm Acetonitril wurde unter Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise eine Lösung von 9.2 g *Dimethyl-[\beta-chlor-äthyl]-amin* in 20 ccm Acetonitril gegeben.

³⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

Nach 3stdg. Rühren bei 40–50° wurden 12.3 g (72%) farblose, hygroscopische Kristalle isoliert und i. Vak. getrocknet.

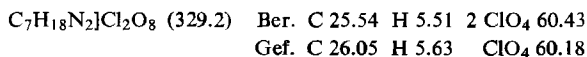


Hydrolyse

1. 2.6 g **3a** wurden in 30 ccm Wasser mit verd. *Kalilauge* bis zur alkal. Reaktion versetzt und 1 Stde. auf 40° erwärmt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde durch Zugabe heißer, wäbr. Pikrinsäurelösung das *Dipikrat von 4a* gefällt. Schmp. 257° (aus verd. Methanol⁴), bei der Mischprobe mit authent. Substanz keine Depression. Ausb. 6.1 g (82%).

2. Die Lösung von 924.3 mg **3a** in 10 ccm Wasser wurde durch Zugabe verd. *Kalilauge* alkalisch gemacht und 1 Stde. auf 40° erwärmt. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure wurde durch Zugabe von Natriumacetat auf pH 4 gepuffert und mit Dimedonlösung⁵ gefällt. Gef. 1311.3 mg Kondensationsprodukt, entspr. 14.57% CH_2O ; ber. 14.93%.

3.0 g **3a** in 100 ccm Methanol wurden mit 4.3 g 70-proz. *Perchlorsäure* versetzt. Es fielen 4.1 g (83%) *Diperchlorat* aus, farblose Nadeln, Zers.-P. 276° (aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser).



Analog wurden die in Tab. I aufgeführten bis-quartären Imidazolidiniumsalze dargestellt. Zersetzungspunkte wurden in der Kapillare bestimmt, sie sind nur bei nicht allzu hygroscopischen Substanzen angegeben.

Tab. I. Bis-quartäre Imidazolidiniumsalze

Verbindung	Zers.- Punkt	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
2.2-Dimethyl-2.5-diazonia-spiro[4.5]-decan-	-dichlorid (3b)	—	$C_{10}H_{22}N_2]Cl_2$ (241.2)	Ber. Cl 29.40 Gef. Cl 29.11
	-diperchlorat	252–253°	$C_{10}H_{22}N_2]Cl_2O_8$ (369.2)	Ber. C 32.53 H 6.01 N 7.59 Gef. C 32.38 H 5.71 N 7.49
2.2-Diäthyl-2.5-diazonia-spiro[4.5]-decan-	-dichlorid (3c)	210°	$C_{12}H_{26}N_2]Cl_2$ (269.3)	Ber. Cl 26.33 Gef. Cl 25.93
	-diperchlorat	226–228°	$C_{12}H_{26}N_2]Cl_2O_8$ (397.3)	Ber. C 36.27 H 6.60 N 7.05 Gef. C 36.09 H 6.48 N 7.01
5.7-Diazonia-dispiro-[4.1.4.2]tridecan-	-dichlorid (3e)	—	$C_{11}H_{22}N_2]Cl_2$ (253.2)	Ber. Cl 28.00 Gef. Cl 27.52
	-diperchlorat	216°	$C_{11}H_{22}N_2]Cl_2O_8$ (381.2)	Ber. C 34.65 H 5.82 N 7.35 Gef. C 34.57 H 5.74 N 7.28
6.8-Diazonia-dispiro-[5.1.5.2]pentadecan-	-dichlorid (3d)	—	$C_{13}H_{26}N_2]Cl_2$ (281.3)	Ber. Cl 25.21 Gef. Cl 25.52
	-diperchlorat	244–245°	$C_{13}H_{26}N_2]Cl_2O_8$ (409.3)	Ber. C 38.15 H 6.40 N 6.85 Gef. C 38.24 H 6.41 N 6.77
3.11-Dioxa-6.8-diazonia-dispiro[5.1.5.2]-pentadecan-	-dichlorid (3f)	218°	$C_{11}H_{22}N_2O_2]Cl_2$ (285.2)	Ber. Cl 24.86 Gef. Cl 24.62
	-diperchlorat	271°	$C_{11}H_{22}N_2O_2]Cl_2O_8$ (413.2)	Ber. C 31.97 H 5.37 N 6.78 Gef. C 31.88 H 5.27 N 7.01
3-Oxa-6.8-diazonia-dispiro[5.1.5.2]-pentadecan-	-dichlorid (3g)	210°	$C_{12}H_{24}N_2O]Cl_2$ (283.3)	Ber. Cl 25.03 Gef. Cl 24.64
	-diperchlorat	240°	$C_{12}H_{24}N_2O]Cl_2O_8$ (411.3)	Ber. C 35.05 H 5.88 N 6.81 Gef. C 35.45 H 6.00 N 6.88

Methyl-piperidinomethyl-[\beta-chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid (21): Zur wäbr. Lösung von 10.0 g *Methyl-[\beta-chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid* gab man bei 0° 4.3 g Kaliumhydroxid in 10 ccm Wasser und extrahierte mit Äther. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat sowie Phosphorpentoxid wurde die Ätherlösung unter Eiskühlung weitgehend eingengt und bei

⁴) H. Gurien, J. org. Chemistry **28**, 878 (1963).

⁵) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. II, S. 456, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

–20° unter Rühren zu einer Suspension von 3.0 g *N*-Chlormethyl-piperidin³⁾ in Acetonitril getropft. Es wurde 1 Stde. gerührt, anschließend eine zweite bei 0°, und sodann 2.9 g (57%) farblose, hygroskopische, an der Luft unter Abgabe von Formaldehyd zerfallende Kristalle isoliert.

$C_9H_{20}ClN_2Cl$ (227.2) Ber. N (bas.) 6.17 Cl[⊖] 15.61 Cl (ges.) 31.21 CH₂O 13.22
Gef. N (bas.) 6.01 Cl[⊖] 15.78 Cl (ges.) 30.95 CH₂O 13.33

Analog wurde *Piperidinomethyl-[\beta*-chlor-äthyl]-benzyl-amin-hydrochlorid (2m) dargestellt, indem die äther. Lösung von [β -Chlor-äthyl]-benzyl-amin zunächst eingeeengt, mit Methylenchlorid verdünnt und getrocknet, sowie anschließend bei 15° zur Suspension von *N*-Chlormethyl-piperidin³⁾ in Acetonitril getropft wurde. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde auf 0° abgekühlt und durch Zugabe von Äther die farblose, hygroskopische Substanz erhalten, Ausb. 44%.

$C_{15}H_{24}ClN_2Cl$ (303.3) Ber. N (bas.) 4.62 Cl[⊖] 11.69 CH₂O 9.90
Gef. N (bas.) 4.63 Cl[⊖] 11.96 CH₂O 10.11

2-Methyl-2.5-diazonia-spiro[4.5]decan-dichlorid (31): Ohne Kühlung wurden, wie vorstehend beschrieben, Methyl-[\mathit{\beta}-chlor-äthyl]-amin und *N*-Chlormethyl-piperidin³⁾ in Acetonitril umgesetzt. Hierbei löste sich das α -halogenierte Amin zunächst auf, und es schieden sich bald farblose Kristalle ab, die mit Äther gewaschen und bei 40–50°/11 Torr getrocknet wurden. Schmp. 176°, an der Luft zerfließen die hygroskopischen Kristalle bald, Ausb. 54%.

$C_9H_{20}N_2Cl_2$ (227.2) Ber. N 12.33 Cl 31.21 Gef. N 12.44 Cl 31.06

Hydrolyse

1. 1.2 g 31 wurden in verd. Kalilauge gelöst und nach Zugabe von Salzsäure i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es hinterblieben 1.05 g (92%) *N*-[2-Methylamino-äthyl]-piperidin-dihydrochlorid, farblose, hygroskopische Nadeln vom Schmp. 186° (aus Äthanol).

$C_8H_{20}N_2Cl_2$ (215.2) Ber. N 13.02 Cl 32.95 Gef. N 13.13 Cl 32.60

2. 62.6 mg, 63.2 mg 31, in 20 ccm 50-proz. wäbr. Dioxan gelöst, wurden auf eine Säule von stark basischem Anionen-Austauscher „Merck“ gegeben und mit wäbr. Dioxan sowie Wasser nachgewaschen. Das Eluat wurde gegen Tashiro-Indikator titriert; gef. 5.32 ccm, 5.42 ccm n_{10}^{20} HCl, ber. 5.51 ccm, 5.56 ccm.

Auf Zugabe wäbr. Pikrylsulfonsäure zum Eluat fielen gelbliche Kristalle aus, Zers.-P. 266° (aus Äthanol/Wasser), Ausb. 71%.

$C_8H_{20}N_2C_{12}H_4N_6O_{18}S_2$ (728.6) Ber. C 32.97 H 3.32 N 15.38 S 8.80
Gef. C 33.07 H 3.22 N 15.45 S 8.77

Aus *N*-[2-Methylamino-äthyl]-piperidin und Pikrylsulfonsäure wurde Vergleichssubstanz hergestellt, die gleiche Eigenschaften zeigte. Das Gemisch beider Präparate schmolz ohne Depression.

Gef. C 33.14 H 3.31 N 15.49 S 8.92

Analog wurden die in Tab. 2 aufgeführten tertiär-quartären Imidazolidiniumsalze dargestellt.

2-Phenyläthyl-2-aza-5-azonia-spiro[4.5]decan-chlorid (7a): 5.8 g *N*-Chlormethyl-piperidin, in Acetonitril suspendiert, wurden unter Rühren bei 0° mit 6.4 g *N*-[\mathit{\beta}-Phenyl-äthyl]-aziridin umgesetzt und anschließend noch 2 Stdn. auf 40–50° erwärmt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden von der rötlich gefärbten Lösung abgesaugt, Ausb. 6.1 g (50%) farblose Kristalle, Schmp. 154° (aus Acetonitril).

$C_{16}H_{25}N_2Cl$ (280.8) Ber. C 68.43 H 8.97 N 9.98 N (bas.) 4.99 Cl 12.63
Gef. C 68.12 H 8.96 N 10.00 N (bas.) 4.89 Cl 12.62

Tab. 2. Tertiär-quartäre Imidazolidiniumsalze

	% Ausb.	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse	Hydrolyseprodukt
1.1.3-Trimethyl-imidazolidinium-dichlorid (3h)	52	$C_6H_{16}N_2]Cl_2$ (187.1)	Ber. Cl 37.90 CH_2O 16.05 Gef. Cl 37.71 CH_2O 15.81	Trimethyl-äthylendiamin (4h) Dipikrat: Schmp. 208° (aus Äthanol) ⁶⁾ $C_5H_{16}N_2]C_{12}H_4N_6O_{14}$ (560.4) Ber. C 36.44 H 3.60 N 20.00 Gef. C 36.61 H 3.71 N 19.78
2-Methyl-2.5-diazonia-spiro[4.4]nonan-dichlorid (3i)	47	$C_8H_{18}N_2]Cl_2$ (213.2)	Ber. N 13.14 Cl 33.27 Gef. N 13.20 Cl 33.61	<i>N</i> -[2-Methylamino-äthyl]-pyrrolidin (4i) Bis-pikrylsulfonat: Zers.-P. 294° (aus verd. Äthanol) $C_7H_{18}N_2]C_{12}H_4N_6O_{18}S_2$ (714.6) Ber. C 31.94 H 3.10 N 15.68 S 8.98 Gef. C 31.89 H 2.86 N 15.61 S 9.10
2-Methyl-8-oxa-2.5-diazonia-spiro[4.5]decan-dichlorid (3k)	68	$C_8H_{18}N_2O]Cl_2$ (229.2)	Ber. N 12.22 Cl 30.95 Gef. N 12.30 Cl 31.18	<i>N</i> -[2-Methylamino-äthyl]-morpholin (4k) Bis-pikrylsulfonat: Zers.-P. 300° (aus verd. Äthanol) $C_7H_{18}N_2O]C_{12}H_4N_6O_{18}S_2$ (730.6) Ber. C 31.24 H 3.04 N 15.34 S 8.78 Gef. C 31.89 H 2.88 N 15.42 S 9.10
2-Benzyl-2.5-diazonia-spiro[4.5]decan-dichlorid (3m)	51	$C_{15}H_{24}N_2]Cl_2$ (303.3)	Ber. C 59.40 H 7.98 N 9.24 Cl 23.38 Gef. C 59.23 H 7.89 N 9.24 Cl 23.06	<i>N</i> -[2-Benzylamino-äthyl]-piperidin (4m) Dihydrochlorid: Schmp. 251–252° (aus Äthanol) ⁷⁾ $C_{14}H_{24}N_2]Cl_2$ (291.3) Ber. C 57.72 H 8.31 N 9.62 Cl 24.35 Gef. C 57.59 H 8.24 N 9.52 Cl 24.12

1-Piperidinomethyl-1-butyl-aziridinium-chlorid (6b): 6.0 g *N*-Chlormethyl-piperidin, in Acetonitril suspendiert, wurden mit 4.5 g *N*-Butyl-aziridin, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt. Anschließend wurde die entstandene Lösung i. Vak. eingeeengt und der gelbbraune Rückstand durch Lösen in warmem Aceton und Zugabe von Äther umkristallisiert. Farblose, sehr hygroskopische Schuppen, die an der Luft unter Abgabe von Formaldehyd zerfallen. Ausb.: 2.5 g (24%).

$C_{12}H_{25}N_2]Cl$ (232.8) Ber. N (bas.) 6.02 Cl 15.23 CH_2O 12.90
Gef. N (bas.) 5.86 Cl 15.42 CH_2O 12.70

⁶⁾ J. v. Braun, K. Heider und E. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 737 (1918).

⁷⁾ H. Baganz und H. Milster beschrieben ein Monohydrat vom Zers.-P. 244–245°, Arch. Pharmaz. 291, 116 (1958).