

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

100. Jahrg. Nr. 7

S. 2125—2466

Horst Böhme und Günter Lerche

Über α -halogenierte Amine, XVI¹⁾

Über die Spaltung von Dialkylaminomethyl- und *p*-Dialkylamino-benzyl-thioäthern durch Carbonsäurehalogenide

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 2. Januar 1967)

■
Dialkylaminomethyl-alkyl- oder -aryl-sulfide **1** bilden bei der Einwirkung von Carbonsäurehalogeniden Halogenmethyl-dialkyl-amine **3** neben Carbonsäure-thioestern **4**. Methyl-[4-dimethylamino-benzyl]-sulfid (**6**) wird, in Acetonitril gelöst, durch Benzoylchlorid gespalten unter Bildung von 4-Dimethylamino-benzylchlorid (**8**) und Thiobenzoessäure-*S*-methylester (**7**). Analog entsteht aus Methyl-[4-methylmercapto-benzyl]-äther (**12a**) oder -sulfid (**12b**) beim Erhitzen mit Acetylchlorid 4-Methylmercapto-benzylchlorid (**13a**) und aus Methyl-[4-methoxy-benzyl]-äther (**12c**) bzw. -sulfid (**12d**) 4-Methoxy-benzylchlorid (**13c**).

■
Läßt man auf Dialkylaminomethyl-thioäther Jod oder Brom in indifferenten Lösungsmitteln einwirken, so entstehen neben Dialkyl-disulfiden Halogenmethyl-dialkyl-amine²⁾. Eine analoge Spaltung mit Halogenwasserstoffen, wie sie von Dialkylaminomethyl-äthern bekannt ist³⁾, gelingt jedoch nicht; es bildet sich vielmehr das Hydrohalogenid des Ausgangsproduktes, aus **1a** beispielsweise **2a**, das thermisch relativ stabil ist und bei 60°/10⁻² Torr unzersetzt sublimiert.

In gleicher Weise wie bei den analogen Sauerstoffverbindungen⁴⁾ erfolgt hingegen die Umsetzung zwischen Dialkylaminomethyl-thioäthern und Carbonsäurehalogeniden. Man erhält aus Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid (**1a**) und Acetylchlorid in absol. Äther beispielsweise Chlormethyl-diäthyl-amin (**3a**) und Thioessigsäure-

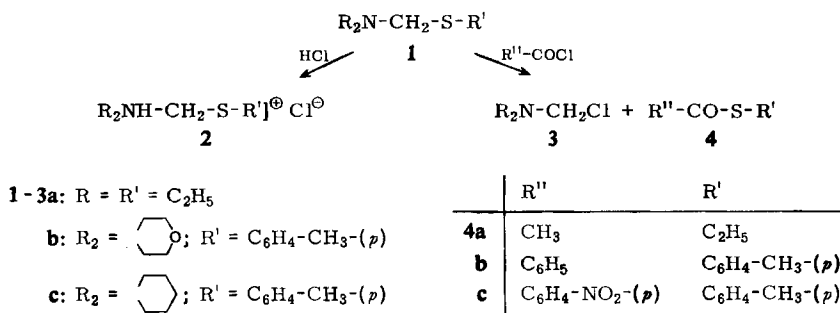
¹⁾ XV. Mitteil.: *H. Böhme* und *H. Orth*, Chem. Ber. **99**, 2842 (1966).

²⁾ *H. Böhme* und *K. Harike*, Chem. Ber. **96**, 604 (1963).

³⁾ *H. Böhme* und *H. Ellenberg*, Chem. Ber. **92**, 2976 (1959).

⁴⁾ *H. Böhme* und *K. Harike*, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

S-äthylester (**4a**). Die gleiche Reaktion tritt bei Dialkylaminomethyl-aryl-sulfiden ein; Morpholinomethyl-*p*-tolyl-sulfid (**1b**) und Benzoylchlorid in Acetonitril lieferten z. B. 87% *N*-Chlormethyl-morpholin (**3b**) neben 84% Thiobenzoessäure-*S-p*-tolylester (**4b**), und analog verhielt sich Piperidinomethyl-*p*-tolyl-sulfid (**1c**). Wir haben diese Umsetzung näher untersucht, weil angeblich Dialkylaminomethyl-*p*-tolyl-sulfide beim Erhitzen mit der äquiv. Menge 4-Nitro-benzoylchlorid unter Bildung von Sulfoniumsalzen reagieren sollen⁵⁾. Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift konnten wir aber nur 4-Nitro-thiobenzoessäure-*S-p*-tolylester (**4c**) isolieren⁶⁾. Die Spaltung dürfte also auch hier in dem von uns gefundenen Sinne verlaufen; die Isolierung des zweiten Reaktionsproduktes, des relativ empfindlichen α -halogenierten Amins, ist allerdings unter den wenig schonenden Versuchsbedingungen — 2stdg. Erhitzen in siedendem Toluol — nicht möglich.



Früher hatten wir⁷⁾ versucht, Dimethyl-[4-dimethylamino-benzyl]-amin oder Methyl-[4-dimethylamino-benzyl]-äther als phenyloge *N,N*- bzw. *N,O*-Acetale mit Carbonsäurehalogeniden zu spalten, um dadurch 4-Dimethylamino-benzylchlorid (**8**) als Typ des phenylogen α -halogenierten Amins zu gewinnen. Im ersten Fall trat Spaltung ein, doch reagierte **8** sofort mit unverändertem Ausgangsmaterial weiter zu Sekundärprodukten, deren Konstitution und Bildungsweise geklärt werden konnten. Methyl-[4-dimethylamino-benzyl]-äther wird hingegen selbst in Acetonitrillösung durch 24stdg. Einwirkung von Trichloracetylchlorid bei Raumtemperatur nicht merklich gespalten. Es schien nun sinnvoll, ähnliche Versuche mit einem 4-Dimethylamino-benzyl-sulfid durchzuführen, dessen Schwefelatom im nucleophilen Charakter zwischen Sauerstoff und Stickstoff steht.

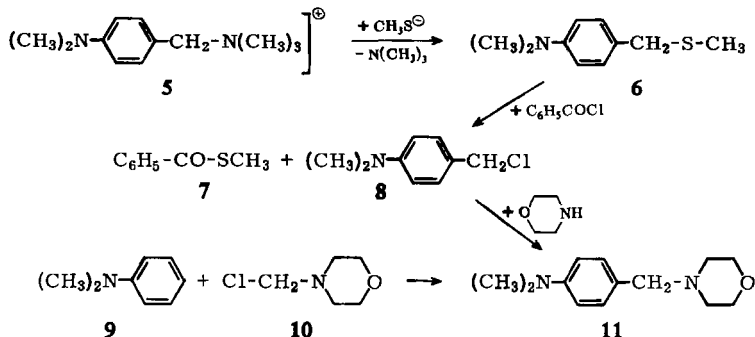
Methyl-[4-dimethylamino-benzyl]-sulfid (**6**) gewannen wir durch Erhitzen von Trimethyl-[4-dimethylamino-benzyl]-ammonium-jodid (**5**) mit Natriummethylmercaptid in Methanol, wobei Trimethylamin entwich. Die Substanz wurde in Acetonitril gelöst und unter Luftabschluß bei Raumtemperatur mit der äquiv. Menge Benzoylchlorid versetzt; anschließend kühlte man auf -20° ab und versetzte mit Äther, worauf sich farblose Kristalle abschieden, die bei tiefer Temperatur in geschlossener Apparatur abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Die sehr unbeständige Substanz zersetzte sich auch bei Ausschluß von Feuchtigkeit bald; deshalb wurden bei

⁵⁾ G. F. Grillot, H. R. Felton, B. R. Garrett, H. Greenberg, R. Green, R. Clementi und M. Moskowit, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3969 (1954).

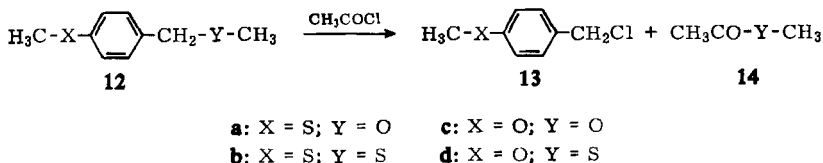
⁶⁾ G. F. Grillot, P. M. Levin, R. Green und R. I. Bashford, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1863 (1950).

⁷⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. **93**, 1310 (1960).

—10° unter Rühren Acetonitril und Morpholin zugegeben. Nach dem Aufarbeiten erhielt man sodann *N*-[4-Dimethylamino-benzyl]-morpholin (**11**), identisch mit einer Vergleichssubstanz, gewonnen durch Kuppeln von *N*-Chlormethyl-morpholin (**10**) und Dimethylanilin (**9**)⁸⁾. Das isolierte, kristalline Reaktionsprodukt mußte somit das gesuchte phenyloge α -halogenierte Amin, 4-Dimethylamino-benzylchlorid (**8**) gewesen sein. Hierfür sprach auch, daß aus der Mutterlauge als zweites Spaltungsprodukt 65% Thiobenzoesäure-*S*-methylester (**7**) erhalten wurden.



Den früher beschriebenen Spaltungen von Acetalen oder Mercaptalen mit Carbonsäurehalogeniden^{9,10)} entsprechen schließlich, wie anhangsweise erwähnt sei, analoge Umsetzungen der phenylogen Verbindungen. Erhitzt man Methyl-[4-methylmercapto-benzyl]-äther (**12a**) oder -sulfid (**12b**) mit Acetylchlorid, so erhält man 4-Methylmercapto-benzylchlorid (**13a**) neben Essigsäure- bzw. Thioessigsäure-*S*-methylester (**14a** bzw. **14b**). Aus Methyl-[4-methoxy-benzyl]-äther (**12c**) oder -sulfid (**12d**) entsteht neben **14a** bzw. **14b** 4-Methoxy-benzylchlorid (**13c**), das allerdings unter den Bedingungen der Reaktion größtenteils polymerisiert.



Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, den *Farbenfabriken Bayer AG* für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Äthylmercaptomethyl-diäthyl-ammonium-chlorid (**2a**): Zur Lösung von 7 g *Chlorwasserstoff* in 100 ccm absol. Äther tropfte man bei —15° unter Rühren 10 g *Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid* (**1a**) in 20 ccm Äther. Nach 1 Stde. wurde das in 2 Phasen getrennte Gemisch i. Vak. eingeeengt, der Rückstand bei 80°/17 Torr getrocknet und die farblosen, hygroskopischen Kristalle aus Acetonitril umkristallisiert oder bei 60°/10⁻² Torr sublimiert.

C₇H₁₈NS₂Cl (183.8) Ber. Cl 19.29 S 17.45 CH₂O 16.34 Gef. Cl 19.73 S 17.27 CH₂O 16.60

⁸⁾ H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert und O.-E. Herboth, Chem. Ber. **90**, 2008 (1957).

⁹⁾ H. W. Post, J. org. Chemistry **1**, 231 (1937).

¹⁰⁾ H. Böhme und J. Roehr, Liebigs Ann. Chem. **648**, 21 (1961).

α -Halogenierte Amine und Mercaptomethylammonium-chloride **2** wurden zur Analyse in Wasser eingewogen und durch Umschwenken gelöst; anschließend wurde im Meßkolben aufgefüllt und in aliquoten Teilen Chlorid-Ionen nach Volhard titriert und Formaldehyd nach der Oxim- oder Dimedon-Methode bestimmt.

Spaltungen von Dialkylaminomethyl-thioäthern 1 mit Carbonsäurechloriden: Eine sorgfältig getrocknete Schliftapparatur erlaubte es, das Absaugen, Reinigen und Trocknen ausgefallener Kristalle unter trockenem Stickstoff durchzuführen und Filtrate sowie Niederschläge ohne Zutritt der Außenluft in andere Gefäße überzuführen. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden stets sorgfältig gereinigt und getrocknet, sowie, wenn möglich, direkt in das Reaktionsgefäß hineindestilliert.

1. Zu 7.4 g *Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid* (**1a**) in 200 ccm Äther wurden bei Raumtemp. unter Rühren 4.3 g *Acetylchlorid* in 50 ccm Äther getropft. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden nach 1½ Stdn. abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 10⁻² Torr getrocknet. Ausb. 5.1 g (84%) *Chlormethyl-diäthyl-amin* (**3a**), farblose, feine, hygroskopische Kristalle.

C₅H₁₂ClN (121.6) Ber. Cl 29.16 CH₂O 24.69 Gef. Cl 28.85 CH₂O 24.17

Beim Einengen des äther. Filtrats wurden 3.6 g (68%) *Thioessigsäure-S-äthylester* (**4a**) vom Sdp.₇₆₀ 116°, n_D^{20} 1.4511, erhalten.

2. Unter trockenem Stickstoff wurden bei Raumtemp. Lösungen von 22.3 g *Morpholino-methyl-p-tolyl-sulfid* (**1b**) und 14.1 g *Benzoylchlorid* in je 50 ccm Acetonitril gemischt. Nach 10 Min. begannen sich farblose Kristalle abzuscheiden, und nach 2 Stdn. war der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Nach Abkühlen auf -40° wurden die Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 11 Torr getrocknet. Farblose Nadeln von *N-Chlormethyl-morpholin* (**3b**), die an der Luft erst nach einiger Zeit zerflossen, Schmp. 95° (in zugeschmolzener Kapillare); Ausb. 11.8 g (87%). IR (Paraffinsuspension): Scharfe C=N-Bande bei 1675/cm.

C₅H₁₀ClNO (135.6) Ber. Cl 26.15 CH₂O 22.14 Gef. Cl 25.93 CH₂O 21.82

Aus dem Filtrat wurden nach dem Eindampfen 19.3 g (84%) *Thiobenzoessäure-S-p-tolylolester* (**4b**) isoliert, Schmp. 77° (aus Äthanol).

3. Aus 5.5 g *Piperidinomethyl-p-tolyl-sulfid* (**1c**) und 3.5 g *Benzoylchlorid* in 50 ccm Acetonitril wurden analog 2.6 g (78%) *N-Chlormethyl-piperidin* (**3c**) erhalten, farblose Kristalle, die an der Luft erst nach einiger Zeit zerflossen und in Paraffinsuspension die C=N-Bande bei 1675/cm aufwiesen.

C₆H₁₂ClN (133.6) Ber. Cl 26.53 CH₂O 22.48 Gef. Cl 26.37 CH₂O 21.75

Aus dem Filtrat wurden 4.9 g (86%) *Thiobenzoessäure-S-p-tolylolester* (**4b**) vom Schmp. 77° (aus Äthanol) isoliert.

Methyl-[4-dimethylamino-benzyl]-sulfid (**6**)¹¹⁾: Zu 71.2 g *Dimethyl-[4-dimethylamino-benzyl]-amin* in 300 ccm absol. Äther ließ man 60 g *Methyljodid* in 100 ccm Äther tropfen. Nach ½stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde das ausgeschiedene *Jodid* **5** abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 11 Torr getrocknet. Anschließend wurde eine Lösung von 18.4 g *Natrium* in 400 ccm *Methanol*, der 40 g *Methylmercaptan* zugesetzt waren, zugefügt und unter Rückfluß erhitzt. Entstehendes Trimethylamin wurde im Stickstoffstrom übergetrieben und seine Menge in regelmäßigen Abständen ermittelt. Nach 7 Stdn. war die Reaktion beendet. Methanol wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und aus-

¹¹⁾ Auf anderen Wegen gewonnen von A. Mangini und R. Passerini, J. chem. Soc. [London] 1956, 4954, sowie von R. Oda und K. Yamamoto, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] 85 (2), 133 (1964), C. A. 61, 14 569 (1964).

geäthert. Nach Trocknen über Calciumchlorid wurden 51.2 g (70%) **6** als farblose, bei $80-86^{\circ}/10^{-2}$ Torr siedende Flüssigkeit erhalten, die sich beim Stehenlassen auch unter Lichtausschluß gelblich verfärbte. n_D^{25} 1.5932.

Zur Spaltung wurden bei Raumtemp. zu 12.3 g **6** in 80 ccm Acetonitril unter trockenem N_2 innerhalb 10 Min. 7.7 g *Benzoylchlorid* in 20 ccm Acetonitril getropft. Nach weiteren 5 Min. wurde die leicht gelbliche Lösung auf -20° abgekühlt und mit 120 ccm Äther versetzt. Es schied sich *4-Dimethylamino-benzylchlorid* (**8**) als farblose, sehr hygroskopische, feste Substanz ab, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 11 Torr getrocknet wurde.

Auch unter Ausschluß von Feuchtigkeit zersetzte sich **8** bald; deshalb wurden 50 ccm Acetonitril zugefügt, auf -10° abgekühlt und mit 5.0 g *Morpholin* versetzt. Nach Entfernen des Kältebades wurde noch 1 Stde. weitergerührt, sodann Natronlauge und Äther zugegeben, getrennt und die wäßr. Phase erneut ausgeäthert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingengt und bei der anschließenden Destillation bei $112-115^{\circ}/10^{-2}$ Torr 2.6 g (21%) *N-[4-Dimethylamino-benzyl]-morpholin* (**11**) als farblose, viskose Flüssigkeit erhalten, n_D^{25} 1.5571.

$C_{13}H_{20}N_2O$ (220.3) Ber. C 70.87 H 9.15 N 12.71 Gef. C 69.84 H 9.15 N 12.63

Aus der Mutterlauge von **8** wurden beim Eindampfen 5.4 g (65%) *Thiobenzoessäure-S-methylester* (**7**) als farblose, unangenehm riechende Flüssigkeit erhalten, die bei $74^{\circ}/10^{-2}$ Torr destillierte, n_D^{25} 1.5863.

C_8H_8OS (152.2) Ber. C 63.12 H 5.30 S 21.06 Gef. C 62.62 H 5.19 S 20.60

11 entstand auch, wenn 34.3 g *Bis-morpholino-methan* zunächst mit 13.2 g *Acetylchlorid* in Äther gespalten wurden und anschließend das abgetrennte *N-Chlormethyl-morpholin* (**10**), in 120 ccm Acetonitril suspendiert, mit 20 g *Dimethylanilin* (**9**) unter Rühren versetzt wurde. Man rührte das heterogene Gemisch noch 2 Stdn. weiter und fügte sodann 20 ccm Wasser zu, wobei sich alles löste. Durch Zugabe von Natronlauge und Äther wurde, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 28 g (74%) **11**, die bei $116-120^{\circ}/10^{-2}$ Torr destillierten, n_D^{25} 1.5576.

$C_{13}H_{20}N_2O$ (220.3) Ber. C 70.87 H 9.15 N 12.71 Gef. C 70.23 H 9.27 N 12.92

Methyl-[4-methylmercapto-benzyl]-äther (**12a**): Zur Lösung von 2.3 g *Natrium* in 100 ccm *Methanol* gab man bei 0° 17.2 g *4-Methylmercapto-benzylchlorid*¹²⁾ (**13a**) und erwärmte anschließend 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert, über Calciumchlorid getrocknet und destilliert. Sdp.₁₈ 132° , farblose, nach Anis riechende Flüssigkeit, n_D^{20} 1.5673, Ausb. 14.7 g (88%).

$C_9H_{12}OS$ (168.3) Ber. C 64.25 H 7.19 S 19.06 Gef. C 64.11 H 7.14 S 18.90

Erhitzte man 8.4 g **12a** mit 3.9 g *Acetylchlorid* 8 Tage im Einschlußrohr auf 80° , so erhielt man ein bräunlich gefärbtes, noch nach Acetylchlorid riechendes Produkt. Man verrührte mit eisgekühlter, 50-proz. Kaliumcarbonatlösung, trennte durch Zentrifugieren und fraktionierte über eine Vigreux-Kolonne. Zunächst ging *Essigsäure-methylester* (**14a**) vom Sdp.₇₆₀ $54-56^{\circ}$, n_D^{20} 1.3607, über, sodann destillierten 5.9 g (68%) **13a** als farblose, anisähnlich riechende Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ $136-137^{\circ}$, n_D^{20} 1.6047¹²⁾.

C_8H_6ClS (172.7) Ber. Cl 20.53 Gef. Cl 20.40

Methyl-[4-methylmercapto-benzyl]-sulfid (**12b**): Zur Lösung von 2.3 g *Natrium* in 100 ccm *Methanol* wurden bei -20° zunächst 5 g *Methylmercaptan* und anschließend 17.2 g *4-Methylmercapto-benzylchlorid* (**13a**)¹²⁾ gegeben. Dann erhitzte man $1/2$ Stde. unter Rückfluß. Nach

dem Aufarbeiten wurden 14.9 g (81 %) **12b** als farblose, unangenehm riechende Flüssigkeit erhalten. Sdp._{0,4} 112°, n_D^{20} 1.6170.

$C_9H_{12}S_2$ (184.3) Ber. C 58.65 H 6.56 S 34.79 Gef. C 59.03 H 6.55 S 34.38

Die Spaltung von 9.2 g **12b** mit 3.9 g *Acetylchlorid* wurde, wie vorstehend beschrieben, durchgeführt und lieferte 1.6 g (35 %) *Thioessigsäure-S-methylester* (**14b**), Sdp.₇₆₀ 95°, n_D^{20} 1.4601, neben 5.3 g (61 %) **13a**, Sdp.₁₂ 135–136°, n_D^{20} 1.6071¹²⁾.

C_8H_9ClS (172.7) Ber. Cl 20.53 Gef. Cl 20.14

15.2 g *Methyl-[4-methoxy-benzyl]-äther* (**12c**) wurden mit der äquiv. Menge *Acetylchlorid* 24 Stdn. im Einschlußrohr auf 80° erwärmt. Der Inhalt des Rohres war nach dieser Zeit violett gefärbt und hochviskos. Nach Abkühlen in flüssiger Luft wurde das Rohr geöffnet. Beim Erwärmen auf Raumtemp. entwich Chlorwasserstoff unter Aufschäumen. Der Rückstand wurde mit eisgekühlter Kaliumcarbonatlösung behandelt, man trennte durch Zentrifugieren und fraktionierte, wobei zwischen 50–60° nur wenige Tropfen *Essigsäure-methylester* übergingen, n_D^{23} 1.3600. Das daneben entstandene *4-Methoxy-benzylchlorid* (**13c**)¹³⁾ war größtenteils polymerisiert.

16.8 g *Methyl-[4-methoxy-benzyl]-sulfid*¹⁴⁾ (**12d**) wurden mit 7.9 g *Acetylchlorid* 4 Tage im Einschlußrohr auf 80° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde nach Öffnen des Rohres mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt, kurz unter Eiskühlung mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung geschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet, eingengt und fraktioniert. Nach 4.3 g (48 %) *Thioessigsäure-S-methylester* (**14b**) vom Sdp.₇₆₀ 96°, n_D^{21} 1.4602, gingen 6.1 g (39 %) **13c**¹³⁾ über, farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₄ 113°, n_D^{21} 1.5486. Eine schwach positiv ausfallende Schwefelprobe deutete auf geringfügige Verunreinigung durch das Ausgangsprodukt **12d**.

C_8H_9ClO (156.6) Ber. Cl 22.65 Gef. Cl 21.42

¹²⁾ R. Grice und L. N. Owen, J. chem. Soc. [London] 1963, 1947.

¹³⁾ R. Quelet, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 198, 102 (1934).

¹⁴⁾ P. Mamalis, J. chem. Soc. [London] 1960, 4747.