

Horst Böhme und Dietrich Eichler

Über α -halogenierte Amine, XVII¹⁾

Über *N*-Chlormethyl-aniline und *N*-arylsubstituierte Aminale

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 2. Januar 1967)

■
Chlormethyl-dialkyl-amine **2** und 2.4.6-Trimethyl- oder -Trichlor-methylanilin (**6b** bzw. **6c**) reagieren in äther. Lösung unter Bildung beständiger, monotertiärer Salze von unsymmetrischen Aminen **3**. Bei der Destillation unterliegen die Basen **3** teilweise der Symmetrisierung zu **7** und **8**. Die Spaltung von **7c** mit Benzoylchlorid lieferte ein Gemisch von substituiertem *N*-Chlormethyl-anilin **10c** und Benzanilid **1g**. — Die aus **6b** bzw. **6c** und Methyl-chlormethyl-äther gewonnenen *N,O*-Acetale **9** wurden durch Acetylchlorid in Methylacetat und *N*-Chlormethyl-aniline **10** gespalten, deren Charakterisierung durch Überführung in beständige Umwandlungsprodukte eindeutiger Konstitution (**11** und **12**) erfolgte.

■
Versuche zur Darstellung α -halogener Amine, die am Stickstoff durch Arylreste substituiert sind, schlugen bisher fehl. Ließ man beispielsweise in der bei aliphatischen Aminen bewährten Weise²⁾ auf Bis-methylanilino-methan (**7a**) in äther. Lösung ein Carbonsäurechlorid einwirken, so war wohl das Carbonsäure-methylanilid (**1f**) als Spaltungsprodukt zu isolieren, trotz vielfacher Variation der Reaktionsbedingungen aber nicht das daneben erwartete *N*-Methyl-*N*-chlormethyl-anilin (**10a**); es gelang auch nicht, einwandfrei definierte Sekundärprodukte aus dieser Substanz darzustellen, die offenbar mit unverändertem Aminal oder intermolekular mit sich selbst in unübersichtlicher Weise weiterreagierte.

In der Reaktivität sollte **10a** den aliphatischen Analoga ähneln. Die α -halogenierten Amine liegen als Carbimoniumsalze vor²⁾; Stabilisierung tritt dadurch ein, daß der Carbonium-Kohlenstoff das unverbundene Elektronenpaar des Heteroatoms zu sich herüberzieht und es zur Ausbildung einer stark polaren π -Bindung kommt. In aromatischen Aminen ist nun eine Wechselwirkung zwischen den π -Elektronen des Benzolkerns und dem unverbundenen Elektronenpaar des Stickstoffs anzunehmen, die u. a. an deren sehr geringen Basizitätskonstanten zu erkennen ist. Chlormethyl-aniline **10** sollten damit in ihrem Bau und Reaktionsverhalten zu den *N*-Chlormethyl-carbonsäureamiden überleiten, deren Kohlenstoff-Halogen-Bindung weitgehend kovalenten Charakter hat.

Die Möglichkeit zu intermolekularer Reaktion ist dadurch gegeben, daß α -halogenierte Amine mit aromatischen Aminen in *p*-Stellung kuppeln³⁾. Ein solcher elektrophiler Angriff am Kern sollte dadurch auszuschalten sein, daß man Aminale ver-

¹⁾ XVI. Mittell.: H. Böhme und G. Lerche, Chem. Ber. 100, 2125 (1967), vorstehend.

²⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

³⁾ H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert und O.-E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2008 (1957).

wendet, die 2-, 4- und 6-substituierte Arylreste enthalten. Die Gewinnung dieser Verbindungen auf den üblichen Wegen, ausgehend von 2.4.6-Trimethyl- oder -Trichlor-methylanilin (**6b** bzw. **6c**) und Formaldehyd oder Dihalogenmethanen, gelang aber trotz mannigfacher Variation der Versuchsbedingungen nicht. Deshalb versuchten wir, unsymmetrische Aminale aus entsprechend substituierten aromatischen und aliphatischen Aminen darzustellen. Aus 2.4.6-Trichlor-methylanilin (**6c**) und *N*-Chlor-methyl-piperidin (**2e**) in Acetonitrillösung erhielten wir das Hydrochlorid von **3m**, durch Variation der beiden Komponenten konnten auch die Hydrochloride des Pyrrolidinderivates **3l** sowie der analogen Abkömmlinge des 2.4.6-Trimethyl-methylanilins **3h**, **3i** und **3k** gewonnen werden.

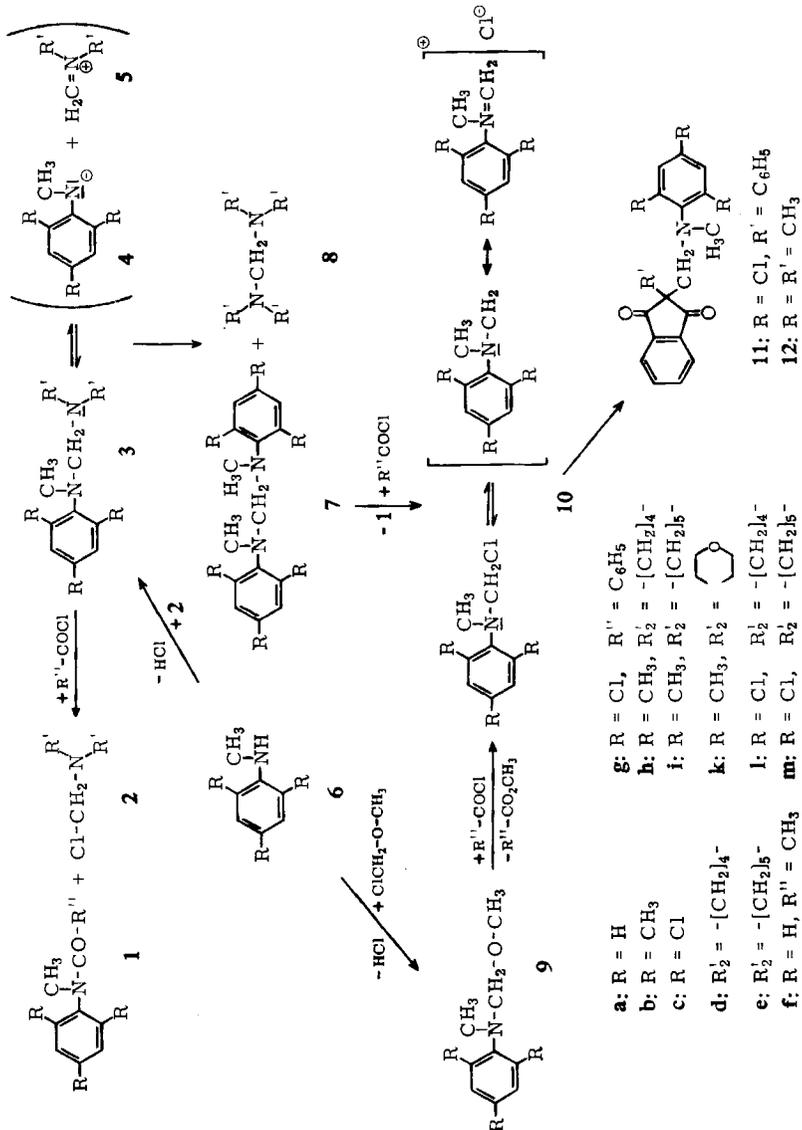
Diese Salze sind relativ stabil und im Exsikkator anscheinend unbegrenzt haltbar; man kann sie sogar geraume Zeit ohne erkennbare Zersetzung an der Luft liegenlassen. Im Gegensatz dazu zerfallen monotertiäre Salze rein aliphatischer Aminale schnell unter Hydrolyse⁴⁾. Ursache für die größere Beständigkeit der aromatischen Derivate dürfte die geringere Elektronendichte am aromatischen Stickstoff sein. Dessen unverbundenes Elektronenpaar kann weniger zur Methylengruppe hinübergezogen werden als beim aliphatisch gebundenen Amin; für den positiv geladenen Stickstoff steht damit eine geringere negative Ladung von der Methylengruppe zur Verfügung, so daß diese Bindung schwerer spaltbar wird.

Aus den Hydrochloriden von **3** können die Basen durch Übergießen mit Natriumcarbonatlösung und Aufnehmen in Äther isoliert werden. Derartige unsymmetrische Aminale sind bei Raumtemperatur leidlich stabil. Bereits die Destillation bei 10^{-2} Torr führt jedoch teilweise zu Symmetrisierung. Man erkennt dies daran, daß die Destillationstemperatur, nachdem sie einige Zeit beim Siedepunkt des unsymmetrischen Amins **3** verharrt hat, absinkt, daß dann zunächst das symmetrische, aliphatische Aminoal **8** und anschließend das symmetrische, aromatische **7** übergehen. Schon früher hatten wir gezeigt⁵⁾, daß auch aus zwei verschiedenen aliphatischen Resten aufgebaute Aminale zur Symmetrisierung neigen. Im Falle der jetzt untersuchten Produkte dürfte wieder die unterschiedliche Beanspruchung der Bindungselektronen des Methylenkohlenstoffes zu den beiden benachbarten Stickstoffatomen ungleicher Basizität wesentlich sein. Möglicherweise steht das Aminoal **3** im Gleichgewicht mit **4** und **5**, das mit steigender Temperatur nach rechts verschoben wird; das Carbimonium-Ion **5** greift dann am stärker nucleophilen, aliphatischen Stickstoff einer zweiten Molekel **3** an, es tritt Symmetrisierung unter Bildung der thermodynamisch begünstigten, symmetrischen Aminale **7** und **8** ein.

Setzen wir das asymmetrische Aminoal **3m** in üblicher Weise mit Benzoylchlorid um, so war *N*-Chlormethyl-piperidin (**2e**) neben dem substituierten Benzanilid **1g** zu isolieren. Die Bildung des mesomeriestabilisierten, aliphatischen Carbimoniumsalzes ist also begünstigt gegenüber der aromatischen Verbindung, bei der die Möglichkeit der Stabilisierung durch die geringere Elektronendichte am Stickstoff begrenzter ist; die Struktur der entstehenden Stoffe entscheidet, welcher der beiden konkurrierenden Wege eingeschlagen wird. Wir ließen deshalb auf das symmetrische aromatische Aminoal **7c**, das bei der Destillation von **3m** (bzw. **9c**) angefallen war, Benzoylchlorid

⁴⁾ W. C. Hunt und E. C. Wagner, J. org. Chemistry **16**, 1792 (1951).

⁵⁾ H. Böhme und F. Eiden, Chem. Ber. **89**, 2873 (1956).



einwirken. Hier schien die Spaltung tatsächlich im gewünschten Sinne zu erfolgen. Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes zeigte neben der Carbonylbande des Benzoylchlorids (1776/cm) und des Benzanilids **1g** (1650/cm) auch die für Carbinoniumsalze charakteristische C=N-Bande bei 1690/cm. Es gelang aber nicht, die Spaltungsprodukte voneinander zu trennen, so daß Aussagen über die Eigenschaften des *N*-Chlormethyl-anilins **10c** nicht zu machen waren.

Bei den folgenden Versuchen gingen wir deshalb von den *N,O*-Acetalen aus, die durch Umsetzung der substituierten Methylaniline **6b** bzw. **6c** mit Methylchlor-

methyl-äther erhalten wurden. Die Ausbeuten waren dabei allerdings gering, denn die α -Aminoäther **9** sind nicht nur hydrolyseempfindlich, sondern anscheinend auch thermolabil. Wurden sie unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß mit Acetylchlorid umgesetzt, so war nach Entfernen der flüchtigen Anteile i. Vak. in der Kältefalle neben dem Lösungsmittel Äther tatsächlich Methylacetat kondensiert, wie sich gaschromatographisch nachweisen ließ. Der hinterbleibende Rückstand war in beiden Fällen halbfest und nicht deutlich kristallin. Die Analysen wiesen aber darauf hin, daß im wesentlichen die gesuchten *N*-Chlormethyl-aniline **10b** bzw. **10c** vorlagen, die extrem hydrolyseempfindlich sind und bereits in äther. Lösung unter Abspaltung von Formaldehyd und Abscheidung der kristallinen Hydrochloride der sekundären Amine **6** zerfallen. IR-Spektren der direkt nach der Gewinnung mit Paraffin angeriebenen Substanz ließen aber einwandfrei die C=N-Bande bei 1672 bzw. 1689/cm erkennen und daneben nur ganz schwach bei 1730/cm eine auf spurenweise vorhandenes Methylacetat hindeutende Absorption. Das Vorliegen der *N*-Chlormethyl-aniline wurde dann aber weiter durch Überführung in Umwandlungsprodukte eindeutiger Konstitution, nämlich in die kristallinen Aminomethylierungsprodukte monosubstituierter 1.3-Indandione **11** und **12**, bewiesen. Damit dürfte gesichert sein, daß die isolierten Spaltungsprodukte 2.4.6-Trimethyl- bzw. 2.4.6-Trichlor-*N*-methyl-*N*-chlormethyl-anilin (**10b** bzw. **10c**) waren.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

[2.4.6-Trichlor-methyl-anilino]-piperidino-methan (**3m**): 6.7 g *N*-Chlormethyl-piperidin (**2e**), suspendiert in 100 ccm absol. Acetonitril, wurden unter trockenem N₂ mit 10.5 g 2.4.6-Trichlor-methyl-anilin (**6c**) versetzt, wobei sich das Gemisch erwärmte und nach kurzem Schütteln eine klare Lösung entstand. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde noch kurz auf etwa 40° erwärmt. Beim Abkühlen fielen farblose Kristalle des Hydrochlorids von **3m** aus, die auf einer Fritte gesammelt und mit Äther gewaschen wurden. Durch Einengen des Filtrats wurde weiteres Hydrochlorid gewonnen, das anschließend aus Acetonitril bei nicht mehr als 50° umkristallisiert wurde. Ausb. 10.8 g (63%), farblose Nadeln, Schmp. 162° (unter Braunfärbung), die, unter Luftabschluß aufbewahrt, stabil waren. Beim Lösen in Wasser trat Zersetzung ein, desgleichen beim stärkeren Erhitzen der Lösungen in Acetonitril.

C₁₃H₁₈Cl₃N₂Cl (344.1) Ber. C 45.37 H 5.27 N 8.14 Cl (gesamt) 41.22 Cl (Ion) 10.31
Gef. C 45.08 H 5.22 N 7.93 Cl (gesamt) 41.66 Cl (Ion) 10.22

6.9 g Hydrochlorid von **3m** wurden mit einem Gemisch von 20-proz. Natriumcarbonat-Lösung und Äther geschüttelt, die wäbr. Phase nach Abtrennen noch wiederholt ausgeäthert und die vereinigten äther. Lösungen nach Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Der farblose, viskose Rückstand lieferte bei der Destillation aus einem Ölbad von 130° 3.4 g (55%) **3m**, das bei 118°/10⁻² Torr übergang, n_D^{20} 1.5580.

C₁₃H₁₇Cl₃N₂ (307.7) Ber. C 50.74 H 5.57 Cl 34.58 N 9.11 CH₂O 9.75
Gef. C 50.59 H 5.58 Cl 34.32 N 9.62 CH₂O 9.83

Die Siedetemp. sank dann, obwohl Badtemp. und Druck nicht geändert wurden, bis auf etwa 60° ab. Hier ging neben unzersetzter Base Dipiperidino-methan über, das in der Kälte-

Weitere dargestellte Aminale 3 und 7

Eigenschaftena)	Ausb. (%)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	Analyse			
[2,4,6-Trichlor-methylamino]- pyrrolidino-methan (3i) Hydrochlorid	Sdp _{0,01} 82–84° n_D^{20} 1.5622 Schmp. 154–155° (Zers.)	24 C ₁₂ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ (293.6) C ₁₂ H ₁₆ Cl ₃ N ₂ Cl (330.1)	Ber. 49.09 Gef. 48.80 Ber. 43.66 Gef. 43.71	5.15 5.23 4.89 4.86	9.54 8.87 8.48 8.52	Cl Cl Cl ^{b)} Cl ^{b)}	36.22 36.03 42.97 43.15	CH ₂ O CH ₂ O Cl ^{c)} Cl ^{c)}	10.22 9.75 10.74 10.87
[2,4,6-Trimethyl-methylamino]- pyrrolidino-methan (3h) Hydrochlorid	Sdp _{0,01} 78–79° n_D^{20} 1.5253 Schmp. 143–144° (Zers.)	26 C ₁₅ H ₂₄ N ₂ (232.4) C ₁₅ H ₂₅ N ₂ Cl (268.8)	Ber. 77.53 Gef. 77.48 Ber. 67.02 Gef. 66.62	10.41 10.44 9.38 9.40	12.06 12.03 10.42 10.39	CH ₂ O CH ₂ O Cl Cl	12.91 12.52 13.19 13.48		
[2,4,6-Trimethyl-methylamino]- piperidino-methan-hydrochlorid (entspr. 3f)	Schmp. 172° (Zers.)	81 C ₁₆ H ₂₇ N ₂ Cl (282.9)	Ber. 67.92 Gef. 67.70	9.62 9.61	9.90 9.72	Cl Cl	12.54 12.82		
[2,4,6-Trimethyl-methylamino]- morpholino-methan-hydrochlorid (entspr. 3k)	Schmp. 148–149° (Zers.)	77 C ₁₅ H ₂₅ N ₂ OCl (284.8)	Ber. 63.25 Gef. 63.21	8.85 8.80	9.83 9.80	Cl Cl	12.45 12.29		
Bis-[2,4,6-trimethyl- methylamino]-methan (7b)	Sdp _{0,01} 154–156° Schmp. 60–61°	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ (310.5)	Ber. 81.23 Gef. 81.29	9.74 9.52	9.03 9.12	CH ₂ O CH ₂ O	9.66 9.52		

a) Schmp. aus Acetonitril. b) Gesamt. c) Ion Cl⁻.

falle gefunden und nach Redestillation durch n_D^{25} 1.4835 identifiziert wurde. Mit ansteigender Ölbadtemp. destillierte schließlich bei $193^\circ/10^{-2}$ Torr *Bis-[2.4.6-trichlor-methylanilino]-methan* (7c), das in der Vorlage erstarrte. Schmp. 72° (aus Acetonitril).

$C_{15}H_{12}Cl_6N_2$ (433.0) Ber. C 41.61 H 2.79 Cl 49.13 N 6.47 CH_2O 6.93
Gef. C 41.59 H 2.83 Cl 49.40 N 6.38 CH_2O 6.88

Analog gewann man die in der Tab. aufgeführten Substanzen.

Wurde **3m** in geschlossener Apparatur unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß mit *Benzoylchlorid* in äther. Lösung gespalten, so war neben *N-Chlormethyl-piperidin* (**2e**) *2.4.6-Trichlor-N-methyl-benzanilid* (**1g**) zu isolieren. Farblose Nadeln, Schmp. 83° (aus Ligroin), deren IR-Spektrum durch eine starke Amidbande bei $1658/cm$ charakterisiert war.

$C_{14}H_{10}Cl_3NO$ (314.6) Ber. C 53.45 H 3.20 Cl 33.81 N 4.45
Gef. C 53.42 H 3.10 Cl 33.03 N 4.42

2.4.6-Trichlor-N-methyl-N-methoxymethyl-anilin (**9c**): Unter trockenem N_2 wurden zu 10.5 g *2.4.6-Trichlor-methylanilin* (**6c**) in 50 ccm Benzol unter Schütteln 2.4 g *Methyl-chlormethyl-äther* in 10 ccm Benzol gegeben. Unter Erwärmen trübte sich das Gemisch und Nadeln des Hydrochlorids von **6c** schieden sich aus (Schmp. $175-176^\circ$, aus Äthanol), die nach 1 Stde. unter trockenem N_2 abgesaugt wurden. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand destilliert. Bei $72-74^\circ/10^{-2}$ Torr gingen 1.8 g (28%) **9c** als farblose Flüssigkeit über, die an der Luft unter Abgabe von Formaldehyd zersetzt wurde.

$C_9H_{10}Cl_3NO$ (254.6) Ber. C 42.47 H 3.96 Cl 41.79 N 5.50 CH_2O 11.79
Gef. C 42.80 H 3.79 Cl 41.52 N 5.87 CH_2O 11.50

Anschließend sank die Siedetemp. trotz unveränderter Badtemp. Wurde letztere gesteigert, so gingen bei $190^\circ/10^{-2}$ Torr 2.9 g *Bis-[2.4.6-trichlor-methylanilino]-methan* (**7c**) über, Schmp. 72° (aus Acetonitril).

$C_{15}H_{12}Cl_6N_2$ (433.0) Ber. C 41.61 H 2.79 Cl 49.13 N 6.47
Gef. C 41.90 H 2.84 Cl 48.78 N 6.39

Analog wurden aus 7.5 g *2.4.6-Trimethyl-methylanilin* (**6b**) und 2.4 g *Methyl-chlormethyl-äther* in Benzol neben dem Hydrochlorid von **6b** (Schmp. $235-237^\circ$) 3.5 g (72%) *N.2.4.6-Tetramethyl-N-methoxymethyl-anilin* (**9b**) vom Sdp._{0.01} 52° und n_D^{25} 1.5263 erhalten. Farblose Flüssigkeit, die sich an der Luft unter Abgabe von Formaldehyd zersetzt.

$C_{12}H_{19}NO$ (193.3) Ber. C 74.57 H 9.91 N 7.25 CH_2O 15.54
Gef. C 74.22 H 9.72 N 7.83 CH_2O 14.92

2.4.6-Trichlor-N-methyl-N-chlormethyl-anilin (**10c**): In geschlossener Apparatur wurden unter trockenem N_2 äther. Lösungen von 2.6 g **9c** und 0.9 g *Acetylchlorid* unter Umschwenken vereinigt. Nach 1 Stde. wurde i. Vak. eingeeengt, wobei das Destillat in einer Kältefalle (CO_2 /Methanol) kondensiert wurde. Die hinterbleibende viskose Flüssigkeit erstarrte zu einer farblosen, halbfesten Masse, wenn man bei $40^\circ/10^{-2}$ Torr trocknete.

$C_8H_7Cl_4N$ (259.0) Ber. CH_2O 11.59 Gef. CH_2O 10.71

An der Luft zersetzte sich **10c** schnell, wobei Geruch nach Formaldehyd auftrat; es hinterblieben Kristalle des *Hydrochlorids* von **6c**, Schmp. $174-176^\circ$.

Das Kondensat in der Kältefalle wurde mit Natriumcarbonat geschüttelt, filtriert und destilliert. Im Destillat wurde neben Äther *Essigsäure-methylester* gaschromatographisch nachgewiesen.

3.9 g **10c** in äther. Lösung wurden zu 4.9 g *2-Phenyl-indandion-(1.3)-natrium* in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben und nach kräftigem Schütteln 2 Stdn. bei Raumtemp.

belassen. Nach Absaugen von ausgeschiedenem Natriumchlorid wurde i. Vak. eingeeengt und der hinterbleibende Rückstand, in Methylenechlorid gelöst, über eine Säule von Aluminiumoxid „Woelm neutral“ filtriert. Aus dem Eluat schieden sich beim Einengen 2.3 g (34%) 2-[2.4.6-Trichlor-methylanilinomethyl]-2-phenyl-indandion-(1.3) (**11**) ab, gelbe Nadeln vom Schmp. 102° (aus Methanol).

$C_{23}H_{16}Cl_3NO_2$ (444.7) Ber. C 62.10 H 3.62 Cl 23.92 N 3.15

Gef. C 61.76 H 3.56 Cl 24.13 N 3.06

N.2.4.6-Tetramethyl-*N*-chlormethyl-anilin (**10b**) wurde, wie vorstehend beschrieben, durch Zusammengeben äther. Lösungen von 3.9 g **9b** mit 1.7 g *Acetylchlorid* als farblose, halb-feste Substanz erhalten.

$C_{11}H_{16}ClN$ (197.7) Ber. CH_2O 15.19 Gef. CH_2O 13.36

Kam **10b** mit Luft in Berührung, trat sofort intensiver Geruch nach Formaldehyd auf und es hinterblieb das *Hydrochlorid* von **6b**, Schmp. 235—237°. *Essigsäure-methylester* konnte wieder gaschromatographisch im Kondensat der Kältefalle neben Äther nachgewiesen werden.

3.0 g **10b** in Äther wurden zu 3.6 g 2-Methyl-indandion-(1.3)-natrium in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben. Nach Umschütteln und 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde eingeeengt, mit verd. Natronlauge behandelt, mit Äther ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende, viskose Rückstand erstarrte im Kühlschrank nach einigen Tagen. Ausb. 1.2 g (25%) 2-Methyl-2-[2.4.6-trimethyl-methylanilinomethyl]-indandion-(1.3) (**12**), Schmp. 118—119° (aus Methanol).

$C_{21}H_{23}NO_2$ (321.4) Ber. C 78.47 H 7.21 N 4.36 Gef. C 78.28 H 7.06 N 4.21

[2/67]