

Horst Böhme und Manfred Haake

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

## ***N*-[ $\alpha$ -Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-morpholin, ein farbiges $\alpha$ -halogeniertes Amin**

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 22. Mai 1967)

■  
*N*-[ $\alpha$ -Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-morpholin (**2**), gewonnen durch Spaltung des Amins **1** mit Acetylchlorid, bildet tief orangefarbene Kristalle, deren photometrisch meßbare Hydrolyse zu 4-Dimethylamino-benzaldehyd führt. Bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid liefert **2** farbloses 1-Morpholino-1-[4-dimethylamino-phenyl]-äthan (**3**), bei der mit Triäthylphosphin das gleichfalls farblose Triäthyl-[4-dimethylamino- $\alpha$ -morpholino-benzyl]-phosphoniumchlorid (**4**).

■  
Durch Spaltung von Aminen des Benzaldehyds zugängliche Dialkyl-[ $\alpha$ -chlorbenzyl]-amine sind farblos<sup>2)</sup>. Für Verbindungen dieses Typs mit einer Dimethylaminogruppe am Benzolkern in 4-Stellung, beispielsweise **2a**, ist nun neben der normalen Carbimionium-Mesomerie **2c**  $\leftrightarrow$  **2d** eine weitere, chinoide Grenzformel **2b** möglich. Solche Stoffe konnten damit farbig sein, ähnlich wie die von Jutz<sup>3)</sup> als Zwischenprodukte von *Vilsmeier*-Aldehydsynthesen isolierten Perchlorate.

Unsere Erwartungen erfüllten sich. Wurde das Amin **1** aus 4-Dimethylamino-benzaldehyd und Morpholin<sup>4)</sup> mit Acetylchlorid in absol. Äther gespalten, so schied sich *N*-[ $\alpha$ -Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-morpholin (**2**) in guter Ausbeute als orangefarbenes Salz ab. Die Substanz löst sich in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln mit intensiv gelber Farbe, in Wasser hydrolysierte sie rasch unter Farbverlust und Ausscheidung von 4-Dimethylamino-benzaldehyd.

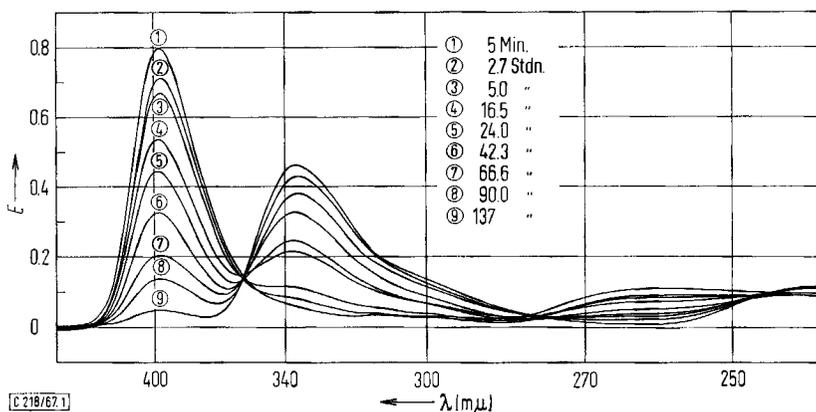
Das Absorptionsspektrum von **2** in wasserhaltigem Acetonitril zeigt die Abbild. Infolge Hydrolyse erhält man in Abhängigkeit von der Zeit eine Kurvenschar mit zwei charakteristischen Banden. Die eine bei 398 m $\mu$  ist zu Beginn der Messung sehr stark und dem farbigen Kation von **2** zuzuordnen; ihre Intensität ( $\log \epsilon = 4.7$  in sorgfältig getrocknetem Acetonitril) nimmt infolge Hydrolyse mit der Zeit ab. Parallel geht eine Zunahme der Intensität der Bande des Hydrolyseproduktes 4-Dimethylamino-benzaldehyd bei 337 m $\mu$ . Kennzeichnend für diesen Zusammenhang sind die isobestischen Punkte, insbesondere der langwellige bei 358 m $\mu$ .

1) XXI. Mitteil.: H. Böhme und M. Haake, Arch. Pharmaz. 300, 682 (1967).

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

3) C. Jutz, Chem. Ber. 91, 850 (1958).

4) R. A. Henry und W. M. Dehn, J. Amer. chem. Soc. 71, 2271 (1949).



Hydrolyse ( $t = 22 \pm 0.5^\circ$ ) von **2** ( $c = 1.61 \cdot 10^{-5}$  Mol/l) in Wasser/Acetonitril-Mischung ( $c_{\text{H}_2\text{O}} = 2.31 \cdot 10^{-2}$  Mol/l). Abhängigkeit der Extinktion von der Zeit. Gerät Zeiss RPQ 20 A, 1-cm-Küvette

Die zeitliche Abhängigkeit der Absorptionsänderung eröffnete eine Möglichkeit, erstmals die Hydrolyse eines  $\alpha$ -halogeniertenamins in Abhängigkeit von der Konzentration des Wassers zu verfolgen. Zu orientierenden Versuchen wurde eine Lösung von **2** in trockenem Acetonitril mit dem gleichen Vol. Wasser/Acetonitril-Gemisch in der Küvette vermischt und bei  $398 \text{ m}\mu$  die Extinktionsabnahme bei Raumtemperatur gemessen. Verglichen mit der Konzentration von **2** ( $c = 2 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ ) waren die Wasserkonzentrationen, die bei drei Versuchen um je 1 Zehnerpotenz ( $2 \cdot 10^{-1}$  und  $2 \cdot 10^{-2} \text{ m}$ ) variiert wurden, so groß, daß die Hydrolyse in allen drei Fällen nach der 1. Ordnung ablief. Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten lagen wie die zugehörigen Wasserkonzentrationen in einem Bereich von 2 Zehnerpotenzen ( $2.0 \cdot 10^{-2}$ ,  $7.0 \cdot 10^{-3}$ ,  $3.8 \cdot 10^{-4}$ ). Die Kinetik dieser Reaktion soll später untersucht werden.

Versuche, aus dem  $\alpha$ -halogenierten Amin mit Trimethylamin oder anderen tertiären Aminen monoquartäre Salze zu gewinnen<sup>5)</sup>, die farblos sein sollten, brachten keinen Erfolg. Zwar beobachtete man bei Zugabe eines großen Überschusses von tertiärem Amin eine Aufhellung der farbigen Lösung von **2** in Acetonitril, es gelang aber nicht, ein Salz abzuscheiden. Wie Betrachtungen am Kalottenmodell lehren, könnten hierfür sterische Faktoren verantwortlich sein; möglicherweise bedingt aber auch die Delokalisierung der positiven Ladung im Kation, daß die Nucleophilie der tertiären Amine zu einer Reaktion am Kohlenstoffatom nicht ausreicht. Methylmagnesiumbromid als stärker nucleophiler Reaktionspartner vermag sich hingegen glatt mit **2** umzusetzen. Durch Schließen der Elektronenlücke und damit unter Verlust der Farbigkeit entsteht 1-Morpholino-1-[4-dimethylamino-phenyl]-äthan (**3**), ein farbloses, viskoses Öl, das ein gleichfalls farbloses, hygroskopisches Monohydrochlorid bildet.

Das NMR-Spektrum von **3** steht in Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution. Um  $\tau = 2.80$  und  $3.32$  liegen zwei aufgespaltene Signale für je zwei äquivalente Protonen am Phenylkern, von denen das zu niedrigstem Feld verschobene

<sup>5)</sup> H. Böhme und M. Haake, Liebigs Ann. Chem. **705**, 147 (1967).

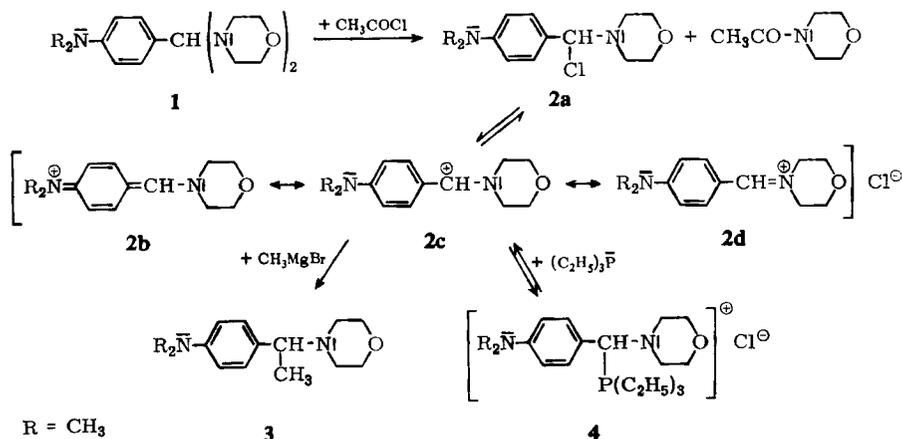
den beiden in *m*-Stellung zur Dimethylaminogruppe stehenden zuzuordnen ist. Es schließt sich bei  $\tau = 6.39$  das aufgespaltene Signal für die beiden dem Sauerstoff benachbarten Methylengruppen im Morpholinring an sowie um  $\tau = 6.82$  das Signal des Methinprotons, das zum Quadruplett aufgespalten ist ( $J \sim 7$  Hz). Dem folgt bei  $\tau = 7.15$  ein scharfes Singulett für die sechs Dimethylaminoprotonen und um  $\tau = 7.65$  das Signal der vier Protonen für die beiden am Stickstoff stehenden Methylengruppen im Morpholinring. Die kleinste Verschiebung zeigen die drei Protonen der eingeführten Methylgruppe, deren Signal bei  $\tau = 8.72$  zum Dublett aufgespalten ist ( $J \sim 7$  Hz). Das mit Struktur 3 übereinstimmende Flächenverhältnis beträgt 2:2:4:1:6:4:3.

Das NMR-Spektrum von 2 in Deuteriochloroform läßt auf die durch die Grenzformeln 2b–2d angedeutete Struktur des farbigen Kations schließen. Infolge der delokalisierten positiven Ladung im Molekül tritt hier im Vergleich zu 3 eine mehr oder weniger ausgeprägte Verschiebung einiger Signale zu niedrigeren Feldstärken auf. Die beiden für je zwei äquivalente Phenylkernprotonen erhaltenen und zu Dubletts ( $J \sim 9$  Hz) aufgespaltenen Signale bei  $\tau = 1.95$  und 3.25 sind weiter auseinandergerückt; es ist eindeutig die Symmetrie eines  $A_2B_2$ -Systems zu erkennen. Diese tritt auch deutlich hervor bei den beiden zusammengerückten breiten Signalgruppen je vier äquivalenter Morpholinringprotonen um  $\tau = 5.60$  und 6.05. Die sechs Protonen der Dimethylaminogruppe weisen bei  $\tau = 6.80$  ein Singulett auf, sehr nahe dabei liegt auch das Signal des CH-Protons (Flächenverhältnis 2:2:4:4:7). Es sei noch erwähnt, daß in deuteriertem Dimethylsulfoxid die beiden  $CH_3$ -Gruppen der Dimethylaminogruppe von 2 zwei getrennte Singulets und die Phenylprotonen weitere Aufspaltung zeigen. Derartige Lösungsmittelleffekte sind kürzlich auch bei NMR-Untersuchungen von *N,N*-Dimethylformamidinen und deren Salzen beobachtet worden<sup>6)</sup>.

Schließlich gelang auch die Umsetzung von 2 mit einem tertiären Phosphin, da hier im Vergleich zum tertiären Amin durch den größeren Radius des Zentralatoms in Verbindung mit ausgeprägter nucleophiler Reaktivität die Voraussetzungen günstiger liegen. *Opitz, Griesinger* und *Schubert*<sup>7)</sup> zeigten bereits, daß *N*-Chlormethylpiperidin und Triphenylphosphin unter Bildung von Piperidinomethyltriphenylphosphoniumchlorid reagieren. Thermostabiler scheinen, wie die Untersuchung der entsprechenden Morpholinderivate lehrte, die Abkömmlinge tertiärer Alkylphosphine zu sein. Aus einer 2 und Triäthylphosphin enthaltenden, intensiv gelb gefärbten Acetonitrillösung kristallisierten bei 0° farblose, quaderförmige, bei dieser Temperatur beständige Kristalle von Triäthyl-[4-dimethylamino- $\alpha$ -morpholino-benzyl]-phosphoniumchlorid (4) aus. Bei Raumtemperatur zerfiel 4 aber schnell in seine Ausgangsprodukte; man erkennt dies auch daran, daß Lösungen in aprotischen Medien bei tiefen Temperaturen fast farblos sind und sich bei Temperaturerhöhung intensiv gelb färben. Eine  $10^{-4}$  *m* Lösung von 4 in Acetonitril zeigte bei Raumtemp. praktisch die gleiche Farbkurve wie das  $\alpha$ -halogenierte Amin 2 und ist wie dieses durch das Maximum bei 398  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.6$ ) charakterisiert.

6) D. P. Marsh jr. und L. Goodman, Tetrahedron Letters [London] 1967, 683.

7) G. Opitz, A. Griesinger und H. W. Schubert, Liebigs Ann. Chem. 665, 91 (1963).



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

### Beschreibung der Versuche

*N*-[*α*-Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-morpholin (**2**): In sorgfältig getrockneter, geschlossener Apparatur wurden unter trockenem Stickstoff 18.0 g *Dimorpholino*-[4-dimethylamino-phenyl]-methan (**1**)<sup>4)</sup> in 300 ccm absol. Äther gelöst und unter lebhaftem Rühren innerhalb von 40 Min. 4.7 g *Acetylchlorid* in 50 ccm absol. Äther zugetropft. Man rührte noch weitere 30 Min., trennte den tief gelben Niederschlag über eine Fritte ab, wusch mit absol. Äther und trocknete i. Vak., Ausb. 13.2 g **2** (88%). Umkristallisieren unter trockenem Stickstoff aus sorgfältig getrocknetem Acetonitril ergab tief orangefarbene Kristalle.

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O (254.8) Ber. C 61.28 H 7.52 Cl 13.91 N 10.99  
Gef. C 61.26 H 7.66 Cl 13.84 N 10.95

**2** löste sich in wasserfreien aprotischen Lösungsmitteln mit intensiv gelber Farbe. In Berührung mit *Wasser* trat schnell Entfärbung ein, es entstand 4-Dimethylamino-benzaldehyd vom Schmp. 74°.

Zur Messung der Hydrolysegeschwindigkeit dienten durch Verdünnen hergestellte Lösungen:

- A) **2** in absol. Acetonitril,  $c = 3.22 \cdot 10^{-5}$  Mol/l
- B) *Wasser* in absol. Acetonitril,  $c = 4.62$  Mol/l
- C) *Wasser* in absol. Acetonitril,  $c = 4.62 \cdot 10^{-1}$  Mol/l
- D) *Wasser* in absol. Acetonitril,  $c = 4.62 \cdot 10^{-2}$  Mol/l

In einer temperier- und verschleißbaren 1-cm-Küvette wurden gleiche Volumina der Lösungen A) und B) bzw. C) oder D) vermischt und bei  $22 \pm 1^\circ$  die Abnahme der Extinktion bei 398 m $\mu$  gemessen (vgl. Tab. S. 3613).

1-Morpholino-1-[4-dimethylamino-phenyl]-äthan (**3**): In geschlossener Apparatur wurden unter trockenem Stickstoff 8.5 g **2** in 20 ccm absol. Äther suspendiert und innerhalb 15 Min. unter Rühren die äquiv. Menge *Methylmagnesiumbromid* in Äther zugetropft, wobei sich die Lösung unter schwachem Sieden entfärbte. Man rührte anschließend noch 1/2 Stde., trennte

Messung der Hydrolysegeschwindigkeit von **2** in wasserhaltigem Acetonitril

Versuch 1 2: $c = 1.61 \cdot 10^{-5}$ Mol/l H <sub>2</sub> O: $c = 2.31$ Mol/l			Versuch 2 2: $c = 1.61 \cdot 10^{-5}$ Mol/l H <sub>2</sub> O: $c = 2.31 \cdot 10^{-1}$ Mol/l			Versuch 3 2: $c = 1.61 \cdot 10^{-5}$ Mol/l H <sub>2</sub> O: $c = 2.31 \cdot 10^{-2}$ Mol/l		
Min.	$E_{398}$ m $\mu$	$k_1$	Min.	$E_{398}$ m $\mu$	$k_1$	Min.	$E_{398}$ m $\mu$	$k_1$
1.5	0.690	—	1.5	0.775	—	172	0.715	—
20	0.477	0.020	15	0.700	0.0075	320	0.670	0.00043
30	0.395	0.020	25	0.653	0.0073	990	0.538	0.00035
41	0.321	0.019	40	0.596	0.0068	1440	0.445	0.00037
55	0.245	0.019	55	0.545	0.0066	2338	0.327	0.00036
70	0.181	0.020	70	0.497	0.0065			
85	0.137	0.019						
$k_1$ (im Mittel) $2.0 \cdot 10^{-2}$			$k_1$ (im Mittel) $7.0 \cdot 10^{-3}$			$k_1$ (im Mittel) $3.8 \cdot 10^{-4}$		

ausgeschiedenes Magnesiumsalz ab, wusch mit Wasser, trocknete über Kaliumcarbonat, engte ein und destillierte bei 135–138°/0.1 Torr. Farbloses, viskoses Öl, Ausb. 3.0 g (40%).

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (234.3) Ber. C 71.68 H 9.47 N 11.95 Gef. C 71.33 H 9.34 N 11.98

Durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* in die äther. Lösung von **3** erhielt man dessen *Hydrochlorid*. Farblose, hygroskopische Nadeln, Schmp. 160–161° (aus Acetonitril).

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O]Cl (270.8) Ber. C 62.05 H 8.55 Cl 13.09 N 10.35  
Gef. C 61.75 H 8.77 Cl 12.91 N 10.46

*Triäthyl-[4-dimethylamino- $\alpha$ -morpholino-benzyl]-phosphoniumchlorid (4)*: Die Suspension von 5.1 g **2** in 10 ccm Methylenchlorid bildete bei Zugabe von 2.4 g *Triäthylphosphin* eine tiefgelbe Lösung, die nach 1 Stde. i. Vak. eingengt wurde. Den Rückstand löste man in wenig Acetonitril und beließ einige Tage bei 0°. Aus der gelben Lösung hatte sich sodann **4** in Form großer, farbloser, quaderförmiger Kristalle abgeschieden, die bei 0° mittels einer Fritte abgetrennt, mit absol. Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet wurden. Die Mutterlauge lieferte auf Ätherzusatz weitere Mengen **4**, insgesamt wurden 4.5 g (60%) erhalten.

C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>OP]Cl (372.9) Ber. Cl 9.51 Gef. Cl 9.46

**4** läßt sich bei 0° unter trockenem Stickstoff unzersetzt aufbewahren, bei Raumtemperatur beobachtet man Gelbfärbung durch Zerfall in die Ausgangsprodukte. In aprotischen Lösungsmitteln löst sich **4** mit gelber Farbe, die beim Abkühlen verblaßt, beim Erwärmen intensiver wird. An der Luft zerfließt **4** unter Bildung der Ausgangsprodukte, in Berührung mit Wasser tritt Entfärbung und Abscheidung von 4-Dimethylamino-benzaldehyd (Schmp. 74°) ein.

[218/67]