

Horst Böhme und Wilfried Höver

Über α -halogenierte Amine, XXVII¹⁾

Zur Umsetzung α -halogenerter Äther, Thioäther oder Amine mit *N,O*-, *N,S*- oder *N,N*-Acetalen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 18. August 1970)

α -Halogenierte Äther bilden mit *N,O*-Acetalen Dialkyl-bis-alkoxymethyl-ammoniumhalogenide **3** und mit *N,S*-Acetalen Dialkyl-alkoxymethyl-alkylmercaptomethyl-ammoniumhalogenide **5**, aus *N,S*-Acetalen und α -halogenierten Thioäthern entstehen Dialkyl-bis-alkylmercaptomethyl-ammoniumhalogenide **7**. *N,N*-Acetale reagieren mit α -halogenierten Äthern und Thioäthern im Sinne einer Aminalspaltung zu α -halogenierten Aminen **13** und *N,O*- bzw. *N,S*-Acetal, wobei intermediär die Bildung monoquartärer Salze **10** bzw. **11** anzunehmen ist. α -Halogenierte Amine und Amineale setzen sich über monoquartäre Ammoniumsalze **12** ins Gleichgewicht.

α -Haloamines, XXVII¹⁾

Reactions of α -Haloethers, α -Halothioethers and α -Haloamines with *N,O*-, *N,S*- and *N,N*-Acetals

α -Haloethers react with *N,O*-acetals to give dialkylbis(alkoxymethyl)ammonium halides **3** and with *N,S*-acetals to yield dialkyl(alkoxymethyl)(alkylthiomethyl)ammonium halides **5**. α -Halothioethers react with *N,S*-acetals to form dialkylbis(alkylthiomethyl)ammonium halides **7**. The reaction of *N,N*-acetals (aminals) with α -haloethers or α -halothioethers results in cleavage to give α -haloamines **13** and *N,O*- or *N,S*-acetals. The monoquaternary salts **10** and **11** are assumed to be intermediates in this reaction. α -Haloamines equilibrate with aminals via monoquaternary ammonium salts **12**.

N,O- und *N,S*-Acetale reagieren mit Alkylhalogeniden zu relativ beständigen Ammoniumsalzen²⁾. Analog erhält man bei sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß aus *N,O*-Acetalen **1** und α -halogenierten Äthern **2** in Äther-Lösung die bisher nicht bekannten, sehr hygroskopischen Dialkyl-bis-alkoxymethyl-ammoniumhalogenide **3**, die sich in wäßriger oder methanolischer Lösung mit Natriumperchlorat in die luftbeständigen Perchlorate überführen lassen. In den NMR-Spektren dieser Salze (Lösungsmittel Deuteriumoxid) erscheinen die Methylenprotonen zwischen τ 5.1 und 5.4 und die Methoxylprotonen zwischen τ 6.3 und 6.4 jeweils als Singulett.

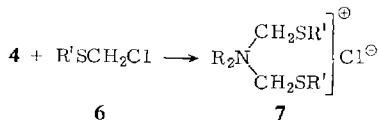
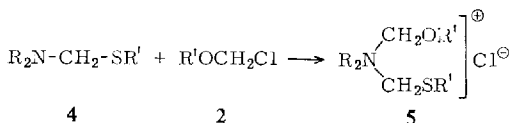
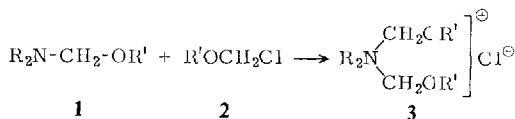
¹⁾ XXVI. Mittel.: H. Böhme und G. Dähler, Chem. Ber. 103, 3058 (1970).





²⁾ G. M. Robinson und R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1923, 532; R. R. Renshaw und D. E. Searle, J. Amer. chem. Soc. 59, 2056 (1932).

Versucht man, aus den Chloriden mittels eines Anionenaustauschers die quartären Ammoniumbasen darzustellen, so erhält man zwar ein stark basisches Eluat, das beim Eindampfen aber unter Abgabe von Formaldehyd nur *N,O*-Acetal hinterläßt.

Ähnlich reagieren *N,S*-Acetale **4** mit α -halogenierten Äthern in Äther-Lösung zu den ebenfalls hygroskopischen Dialkyl-alkoxymethyl-alkylmercaptomethylammoniumhalogeniden **5**. In den NMR-Spektren liegen die Singulets der beiden Methylengruppen dicht beieinander, die dem Schwefel benachbarten Protonen absorbieren um 0.1–0.2 ppm zu höherem Feld verschoben. Größer ist diese Differenz bei den Signalen für die Methoxyl- bzw. Methylmercaptogruppen (τ 6.3 bzw. 7.6). In wäßriger Lösung gelingt wieder die Überführung in luftbeständige Perchlorate. Man kann auch zunächst mit stark basischem Anionenaustauscher die quartäre Ammoniumbase herstellen und in der Lösung mit einer beliebigen Säure neutralisieren. Auf dem zweiten Wege wurde beispielsweise das **5** entsprechende Hydrogentartrat gewonnen, das nur schwach hygroskopisch war.

Will man *N,S*-Acetale **4** mit den reaktionsträgeren α -halogenierten Thioäthern **6** zur Umsetzung bringen, so gelingt dies am besten ohne Lösungsmittel. Die erhaltenen Dialkyl-bis-alkylmercaptomethyl-ammoniumhalogenide **7** sind weniger hygroskopisch als die Analoga mit Alkoxymethylgruppen. Die Protonen der Methylengruppen werden in den NMR-Spektren durch Singulets bei τ 5.1–5.3 ausgewiesen, die der Methylmercaptogruppen durch solche bei τ 7.5–7.6.



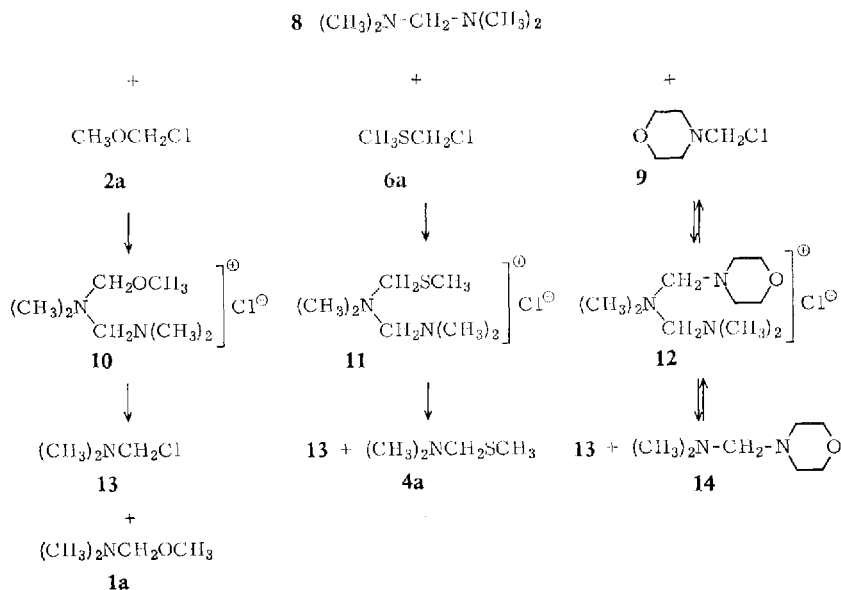
| | R bzw. R ₂ | R' | | R bzw. R ₂ | R' |
|----------|--|-----------------|----------|--|-------------------------------|
| a | R = CH ₃ | CH ₃ | e | R ₂ =  | C ₂ H ₅ |
| b | R = C ₂ H ₅ | CH ₃ | f | R ₂ =  | CH ₃ |
| c | R ₂ =  | CH ₃ | | | |
| d | R ₂ =  | CH ₃ | | | |

Durch Umsetzung von einem *N,N*-Acetal mit einem α -halogenierten Äther in Äther-Lösung unter Kühlung wurde bereits ein nur unterhalb 0° beständiges Dialkyl-

alkoxymethyl-dialkylaminomethyl-ammoniumhalogenid dargestellt³⁾. Vereinigt man hingegen Aminal und überschüssigen α -Halogenäther in Acetonitril bei -10° , so beobachtet man eine Aminalspaltung und isoliert in sehr guter Ausbeute Dialkylhalogenmethyl-amine, aus Bis-dimethylamino-methan (**8**) und Methyl-chlormethyl-äther (**2a**) beispielsweise Dimethyl-chlormethyl-amin (**13**), wie der Halogengehalt, das IR-Spektrum in Nujol mit der $C=N$ -Bande bei $1675/cm$ und das NMR-Spektrum in Deuterotrifluoressigsäure mit Singulets bei τ 1.9 und 6.1 für die Methylene- bzw. Methylprotonen erkennen lassen.

Auch Methyl-chlormethyl-sulfid (**6a**) scheint primär eine Aminalspaltung zu bewirken; das neben α -halogeniertem Amin (**13**) entstehende *N,S*-Acetal **4a** reagiert aber seinerseits in der oben beschriebenen Weise mit dem α -halogenierten Thioäther, so daß man ein Gemisch von Dimethyl-chlormethyl-amin (**13**) und Dimethyl-bis-methylmercaptomethyl-ammoniumchlorid (**7a**) erhält. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril kann **7a** in reinem Zustand isoliert werden.

Schließlich sind auch α -halogenierte Amine zur Aminalspaltung befähigt. Gibt man beispielsweise Bis-dimethylamino-methan (**8**) bei -20° zu einer Suspension von *N*-Chlormethyl-morpholin (**9**) in Acetonitril, so tritt Umsetzung ein. Versetzt man die klare Lösung anschließend mit Äther, so fällt ausweislich durch Halogengehalt und NMR-Spektrum ein Gemisch von etwa 80% Dimethyl-chlormethyl-amin (**13**) und 20% **9** aus. Primär dürfte somit das monoquartäre Salz **12** entstehen, das in der Acetonitrillösung mit **8** und **9** bzw. **13** und **14** im Gleichgewicht steht; auf Ätherzusatz fällt dann bevorzugt das die geringste Löslichkeit aufweisende α -halogenierte Amin aus.



³⁾ H. Böhme und N. Kreutzkamp, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg **76**, 3 (1953).

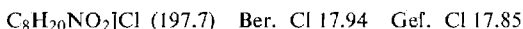
Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, den *Farbenfabriken Bayer AG* für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

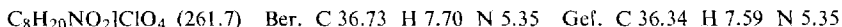
Da für das Gelingen der meisten Reaktionen weitgehender Ausschluß von Feuchtigkeit Voraussetzung ist, wurde in Schließapparaturen gearbeitet, die es erlaubten, Umsetzungen sowie Trennung, Reinigung und Trocknung der Reaktionsprodukte unter trockenem Stickstoff durchzuführen. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden stets sorgfältig gereinigt und getrocknet, alle Glasgeräte wurden soweit als möglich von anhaftender Feuchtigkeit befreit.

Die meist sehr hygroskopischen Chloride wurden zur Analyse in Wasser eingewogen und Chlorid-Ionen argentometrisch titriert. Perchlorat-Ionen wurden gravimetrisch mit Nitron bestimmt.

Bis-methoxymethyl-diäthyl-ammoniumchlorid (3b): Zur Lösung von 26.5 g *Methyl-chlor-methyl-äther (2a)* in 100 ccm Äther tropfte man unter Rühren 35.2 g *Methoxymethyl-diäthyl-amin (1b)*⁴⁾ in der Weise, daß die nach Zugabe der ersten Anteile **1b** ausgefallenen geringen Mengen *N,O*-Acetal-hydrochlorid abgetrennt und erst dann der Rest zugegeben wurde. Das Gemisch trübte sich bald, dann schieden sich farblose Tropfen ab, die nach einigen Stdn. durchkristallisierten. Man wusch mit Äther und trocknete unter Stickstoff bei 10^{-2} Torr. Ausb. 21.9 g (37%) farblose, stark hygroskopische Kristalle.

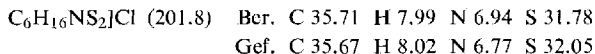


Perchlorat: Aus wäßriger oder methanolischer Lösung mit *Natriumperchlorat*. Schmp. 124–125° (aus Methanol), Ausb. 58%.



Analog wurden die in der Tab. aufgeführten Salze **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **5c**, **5d** sowie die entsprechenden Perchlorate dargestellt.

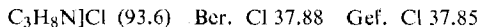
Dimethyl-bis-methylmercaptomethyl-ammoniumchlorid (7a): Zu 21.9 g *Methyl-chlormethyl-sulfid (6a)*⁵⁾ tropfte man unter Rühren 21.4 g *Methyl-dimethylaminomethyl-sulfid (4a)*⁴⁾. Nach 2 Stdn. war der Ansatz durchkristallisiert. Farblose, schwach hygroskopische Nadeln vom Schmp. 147–148° (aus Isopropylalkohol), Ausb. 15.6 g (39%).



Analog wurden die in der Tab. aufgeführten Salze **7d** und **7f** sowie die entsprechenden Perchlorate dargestellt.

Aminalsplaltungen

1. *Mit α -halogenierten Äthern*: Bei -10° tropfte man unter Rühren 10.2 g *Bis-dimethyl-amino-methan (8)* in 20 ccm Acetonitril zu 16.1 g *Methyl-chlormethyl-äther (2a)*, wobei farblose Kristalle ausfielen, deren Menge durch Ätherzugabe größer wurde. Man trennte über eine Fritte, wusch mit Äther und trocknete i. Vak. Ausb. 8.8 g (94%) *Dimethyl-chlor-methyl-amin (13)*.



⁴⁾ C. M. McLeod und G. M. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1921**, 1470.

⁵⁾ H. Böhme, H. Fischer und R. Frank, Liebigs Ann. Chem. **563**, 54 (1949).

Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysen der dargestellten Ammoniumsalze 3, 5 und 7

| | Schmp. (aus) | Ausb. % | Summenformel (Mol.-Gew.) | C | Analyse H N | Cl bzw. S ClO ₄ |
|----|---|------------|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 3c | 59–60° (Methanol) | 32 | C ₈ H ₁₈ NO ₂]Cl (195.7) | Ber. Gef. | | 18.12 18.05 |
| | | 68 | C ₈ H ₁₈ NO ₂]ClO ₄ (259.7) | Ber. 37.00 Gef. 37.00 | 6.99 5.40 7.15 5.39 | |
| 3d | 29–30° (Methanol) | 25 | C ₉ H ₂₀ NO ₂]Cl (209.7) | Ber. Gef. | | 16.90 16.95 |
| | | 77 | C ₉ H ₂₀ NO ₂]ClO ₄ (273.7) | Ber. 39.49 Gef. 39.62 | 7.36 5.12 7.14 4.91 | 36.34 36.21 |
| 3e | | 51 | C ₁₁ H ₂₄ NO ₂]Cl (237.8) | Ber. Gef. | | 14.92 15.19 |
| 3f | 82–83° (Methylen- chlorid/Äther) | 34 | C ₈ H ₁₈ NO ₃]Cl (211.7) | Ber. Gef. | | 16.74 16.82 |
| | | 74 | C ₈ H ₁₈ NO ₃]ClO ₄ (275.7) | Ber. 34.85 Gef. 34.85 | 6.58 5.08 6.73 5.08 | 36.08 35.57 |
| 5c | 101–102° (Acetonitril) | 32 | C ₈ H ₁₈ NOS]Cl (211.7) | Ber. Gef. | | 16.74 16.76 |
| | | 33 | C ₈ H ₁₈ NOS]C ₄ H ₅ O ₆ (325.4) | Ber. 44.29 Gef. 43.83 | 7.12 4.30 7.16 4.16 | 9.85 9.82 |
| 5d | | 61 | C ₉ H ₂₀ NOS]Cl (225.8) | Ber. Gef. | 6.21 14.20 6.34 14.35 | 15.71 15.73 |
| 7d | 150–152° (Acetonitril) 81–82° (Wasser) | 29 | C ₉ H ₂₀ NS ₂]Cl (241.8) | Ber. 44.70 Gef. 44.57 | 8.33 5.79 8.30 5.55 | 26.52 26.44 |
| | | 72 | C ₉ H ₂₀ NS ₂]ClO ₄ (305.8) | Ber. 35.37 Gef. 35.32 | 6.59 4.58 6.31 4.48 | 20.99 32.52 20.91 32.46 |
| 7f | 138–140° (Isopropyl- alkohol) 111–112° (Wasser) | 25 | C ₈ H ₁₈ NOS ₂]Cl (243.8) | Ber. 39.41 Gef. 39.49 | 7.44 5.74 7.50 5.98 | 26.30 14.54 26.25 14.54 |
| | | 68 | C ₈ H ₁₈ NOS ₂]ClO ₄ (307.8) | Ber. 31.22 Gef. 30.79 | 5.89 4.55 5.88 4.53 | 20.83 32.31 20.33 32.25 |

Analog reagierten α -bromierte Äther. Aus **8** und Äthyl-brommethyl-äther in 100 ccm Acetonitril erhielt man z. B. ohne Zugabe von Äther 87% Dimethyl-brommethyl-amin.

C₃H₈N]Br (138.0) Ber. Br 57.91 Gef. Br 56.94

2. Mit α -halogeniertem Thioäther: Das Gemisch von 10.2 g Bis-dimethylamino-methan (**8**) und 9.6 g Methyl-chlormethyl-sulfid⁵⁾ (**6a**) kristallisierte innerhalb 12 Stdn. durch. Nach Waschen mit Acetonitril und Trocknen i. Vak. lag nach Chloridgehalt (23.2%) und NMR-Spektrum ein Gemisch aus Dimethyl-bis-methylmercaptomethyl-ammoniumchlorid (**7a**) und beim Stehenlassen an der Luft unter Formaldehydabgabe zerfallendem Dimethyl-chlormethyl-amin (**13**) vor. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril erhielt man reines **7a**, Schmp. 147–148°.

3. Mit α -halogeniertem Amin: Tropfte man 1.5 g Bis-dimethylamino-methan (**8**) in 30 ccm Acetonitril bei –20° zur Suspension von 2.0 g N-Chlormethyl-morpholin (**9**)⁶⁾ in 30 ccm Acetonitril, so löste sich **9** vollständig auf. Man ließ innerhalb 10 Stdn. auf Raumtemp. kommen und versetzte die klare Lösung sodann mit etwa 100 ccm Äther. Die ausgefallenen Kristalle wurden mit Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ihr Gehalt an Chlorid-Ionen betrug 35.05% (Ber. für **13** 37.88%, für **9** 26.15%). Das NMR-Spektrum in Deuterotrifluor-essigsäure ließ neben dem für α -halogeniertes Amin charakteristischen Singulett der Methylengruppe bei τ 1.9 die Methylprotonen von **13** bei τ 6.1, und die für die Protonen der Methylengruppen des Morpholinringes typischen beiden aufgespaltenen Signale bei τ 6.4 und 5.7 erkennen in einem Flächenverhältnis, das in Übereinstimmung mit der Halogenbestimmung auf ein Gemisch von 80% Dimethyl-chlormethyl-amin (**13**) und 20% N-Chlormethyl-morpholin (**9**) deutete.

⁶⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).