

Horst Böhme und Gert Auterhoff

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

## In $\alpha$ -Stellung durch aromatische oder heterocyclische Reste substituierte Carbimoniumhalogenide

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 18. Februar 1971)

Die durch aromatische bzw. heterocyclische Reste substituierten Carbimoniumsalze **2A—D** und **5A—C** wurden durch Spaltung der zugehörigen Aminerale mit Acetylchlorid dargestellt, ihre Absorptionsspektren gemessen und die Geschwindigkeiten der zu den entsprechenden Aldehyden führenden Hydrolysen photometrisch ermittelt.

$\alpha$ -Halo-substituted Amines, XXX<sup>1)</sup>

### Carbimonium Chlorides Containing Aromatic or Heterocyclic Substituents in $\alpha$ -Position

The carbimonium salts **2A—D** and **5A—C** which contain an aromatic or heterocyclic substituent, are obtained by cleavage of the corresponding aminals with acetyl chloride. The u.v. spectra of the carbimonium salts are measured and the rates of the hydrolyses leading to the corresponding aldehydes are determined by photometric technique.

Durch Spaltung von Aminalen des Benzaldehyds mit Acetylchlorid sind Dialkyl- $[\alpha$ -chlorbenzyl]-amine zugänglich<sup>2)</sup>. Ferner wurde das seiner tief gelben Farbe wegen interessante *N*- $[\alpha$ -Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-morpholin dargestellt, an dem auch erstmals die Hydrolyse eines Carbimoniumhalogenids studiert wurde<sup>3)</sup>. Um die bisherigen Befunde auf eine breitere Basis zu stellen, haben wir weitere  $\alpha$ -halogenierte Amine, die in  $\alpha$ -Stellung durch aromatische oder heterocyclische Reste substituiert sind, synthetisiert und ihre Eigenschaften näher untersucht.

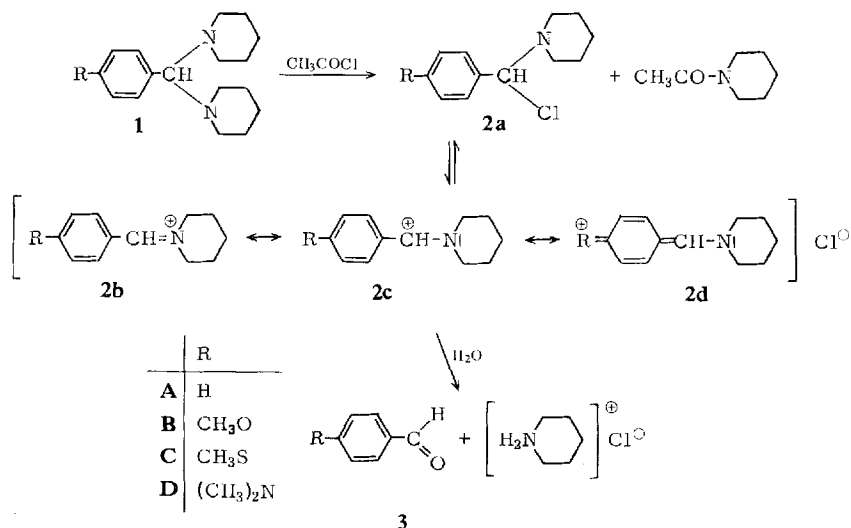
Anisaldehyd und Piperidin reagierten zum kristallinen Aminal **1B**, aus dem bei der Spaltung mit Acetylchlorid in Äther *N*- $[\alpha$ -Chlor-4-methoxy-benzyl]-piperidin (**2B**) entstand. Analog lieferte das Aminal **1C** aus 4-Methylmercapto-benzaldehyd und Piperidin mit Acetylchlorid *N*- $[\alpha$ -Chlor-4-methylmercapto-benzyl]-piperidin (**2C**). Beide Verbindungen fielen in Form gelber Nadeln an, und es gelang, ihre Absorptionsspektren in Acetonitrillösung aufzunehmen. Beide sind farbig, weil neben der normalen Carbimonium-Mesomerie **2b**  $\leftrightarrow$  **2c** eine weitere chinoide Grenzformel **2d** möglich ist. Zum Vergleich synthetisierten wir außerdem durch Spaltung des Aminals **1D** (aus *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und Piperidin) das aus denselben Gründen

<sup>1)</sup> XXIX. Mittell.: H. Böhme, M. Haake und G. Auterhoff, Arch. Pharmaz., im Druck.

<sup>2)</sup> H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

<sup>3)</sup> H. Böhme und M. Haake, Chem. Ber. **100**, 3609 (1967).

orange gelbe *N*-[ $\alpha$ -Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-piperidin (**2D**), bestimmten auch dessen Absorptionsspektrum in Acetonitrillösung sowie das des bereits beschriebenen<sup>2)</sup> unsubstituierten *N*-[ $\alpha$ -Chlor-benzyl]-piperidins (**2A**), das farblos ist, weil die chinoide Grenzformel **2Ad** entfällt. In Tab. 1 sind die Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten der vier Verbindungen angegeben.



Durch Messung der Absorption in wasserhaltigem Acetonitril kann man die Hydrolysegeschwindigkeiten der  $\alpha$ -halogenierten Amine bestimmen. Die langwellige Absorption des Carbimonium-Ions **2** nimmt dabei ab, und es tritt als neue Bande die des zugehörigen Aldehyds **3** bei kürzerer Wellenlänge mit steigender Intensität auf. Man erhält also jeweils eine durch einen isobestischen Punkt charakterisierte Kurvenschar. Aus der zeitlichen Abhängigkeit der Absorptionsänderungen bei denselben Wasserkonzentrationen erhält man vergleichbare Werte für die Hydrolysegeschwindigkeiten

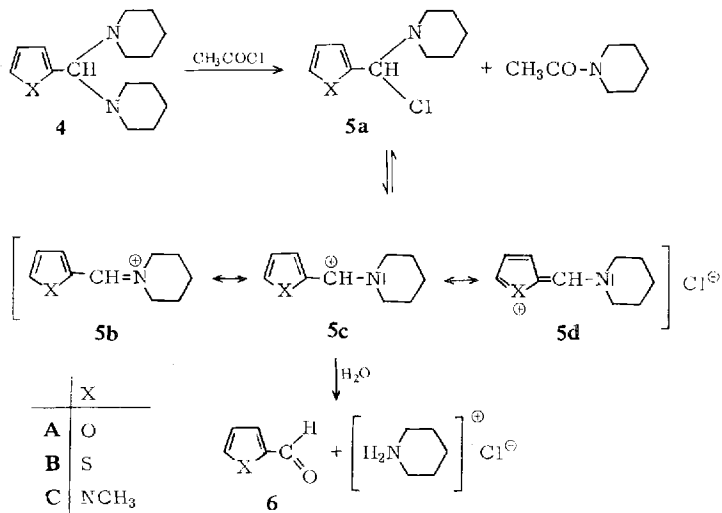
Tab. 1. Absorptionsmaxima und Konstanten der Hydrolysegeschwindigkeiten der  $\alpha$ -halogenierten Amine **2** und **5** (Lösungsmittel Acetonitril,  $T = 20 \pm 0.2^\circ$ , Gerät Zeiss PMQ II)

| -piperidin  | Absorptionsmaximum |               | Hydrolysegeschwindigkeit                   |  |  | Absorptionsmaxima des Aldehyds |               |
|---|--------------------|---------------|--|--|--|--------------------------------|---------------|
|   | nm                 | lg $\epsilon$ | Substanz                                   | H <sub>2</sub> O                             | $k_1$ [min <sup>-1</sup> ]                 | nm                             | lg $\epsilon$ |
| <b>2A</b> <i>N</i> -[ $\alpha$ -Chlor-benzyl]-                  | 275                | 3.84          | $7.1 \cdot 10^{-5}$<br>$7.1 \cdot 10^{-5}$ | $2.35 \cdot 10^{-1}$<br>$2.35 \cdot 10^{-2}$ | $1.6 \cdot 10^{-2}$<br>$4.5 \cdot 10^{-3}$ | 249                            | 4.01          |
| <b>2B</b> <i>N</i> -[ $\alpha$ -Chlor-4-methoxybenzyl]-         | 320                | 4.26          | $5.0 \cdot 10^{-5}$<br>$1.7 \cdot 10^{-5}$ | $2.1 \cdot 10^{-1}$<br>$2.1 \cdot 10^{-2}$   | $1.3 \cdot 10^{-3}$<br>$1.5 \cdot 10^{-4}$ | 277                            | 4.32          |
| <b>2C</b> <i>N</i> -[ $\alpha$ -Chlor-4-methylmercapto-benzyl]- | 355                | 4.27          | $5.0 \cdot 10^{-5}$<br>$5.0 \cdot 10^{-5}$ | $1.08 \cdot 10^{-1}$<br>$1.08 \cdot 10^{-2}$ | $5.1 \cdot 10^{-3}$<br>$8.7 \cdot 10^{-4}$ | 315                            | 4.22          |
| <b>2D</b> <i>N</i> -[ $\alpha$ -Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-  | 390                | 4.67          | $1.0 \cdot 10^{-5}$<br>$1.0 \cdot 10^{-5}$ | $2.4 \cdot 10^{-1}$<br>$2.4 \cdot 10^{-2}$   | $2.5 \cdot 10^{-4}$<br>$4.7 \cdot 10^{-5}$ | 340                            | 4.43          |
| <b>5A</b> <i>N</i> -[Chlor-furyl-(2)-methyl]-                   | 305                | 4.33          | $5.0 \cdot 10^{-5}$<br>$5.0 \cdot 10^{-5}$ | $2.3 \cdot 10^{-1}$<br>$2.3 \cdot 10^{-2}$   | $1.4 \cdot 10^{-4}$<br>$5.1 \cdot 10^{-5}$ | 270                            | 4.17          |
| <b>5B</b> <i>N</i> -[Chlor-thienyl-(2)-methyl]-                 | 282<br>315         | 4.35<br>4.39  | $2.5 \cdot 10^{-5}$<br>$2.5 \cdot 10^{-5}$ | $2.3 \cdot 10^{-1}$<br>$2.3 \cdot 10^{-2}$   | $1.4 \cdot 10^{-3}$<br>$6.3 \cdot 10^{-4}$ | 259<br>284                     | 4.00<br>3.84  |
| <b>5C</b> <i>N</i> -[Chlor-(1-methylpyrrolyl-(2))-methyl]-      | 335                | 4.45          | $2.5 \cdot 10^{-5}$<br>$2.5 \cdot 10^{-5}$ | $2.3 \cdot 10^{-1}$<br>$2.3 \cdot 10^{-2}$   | $5.0 \cdot 10^{-4}$<br>$9.2 \cdot 10^{-5}$ | 286                            | 4.14          |

der einzelnen Verbindungen (Tab. 1). Es finden sich hier Angaben für jeweils zwei Wasserkonzentrationen, die sich um eine Zehnerpotenz unterscheiden, beide sind im Vergleich mit den Konzentrationen an  $\alpha$ -halogeniertem Amin so groß, daß die Hydrolysen nach der pseudo-ersten Ordnung ablaufen.

Tab. 1 läßt erkennen, daß die Hydrolysegeschwindigkeiten durch den Einfluß der  $p$ -ständigen Substituenten in der Reihenfolge  $H > CH_3S > CH_3O > (CH_3)_2N$  abnehmen, entsprechend dem wachsenden Vermögen der drei Heteroatome, dem konjugierten System zu einer größeren Elektronendichte zu verhelfen. Je stärker der Substituent also auf Grund von Resonanzeffekten zur Stabilisierung beitragen kann, desto mehr wird die positive Ladung delokalisiert und damit die Reaktivität des Ions nucleophilen Reagentien gegenüber herabgesetzt. Die Lage der Absorptionsmaxima der Carbimionium-Ionen wird hingegen in der Reihenfolge  $H < CH_3O < CH_3S < (CH_3)_2N$  bathochrom um jeweils 30–50 nm verschoben. Obwohl Gruppen mit zweibändigem Sauerstoff stärkere Konjugationsfähigkeit durch Elektronenabgabe haben als die entsprechenden Sulfidgruppen<sup>4)</sup>, übt offenbar der Äthersauerstoff als Teil eines konjugierten Systems einen schwächeren bathochromen Effekt aus als der Sulfid-schwefel. Ähnlich liegen die Verhältnisse auch bei den zugehörigen Aldehyden, deren Absorptionsmaxima in gleicher Reihenfolge bathochrom verschoben werden (vgl. Tab. 1).

Wie oben wurden die Aminale aus Furfural, Thiophen-carbaldehyd-(2) sowie *N*-Methyl-pyrrol-carbaldehyd-(2) und Piperidin (**4A–C**) mit Acetylchlorid zu den  $\alpha$ -Chlor-piperidinen **5A–C** gespalten. Die Absorptionsmaxima dieser als farblose Kristalle anfallenden Carbimioniumsalze sowie die Hydrolysegeschwindigkeiten in Wasser-Acetonitril-Gemischen der gleichen Konzentration wie bei den aromatischen Analoga enthält Tab 1.



Furan ist der am wenigsten aromatische Heterocyclus, sein Derivat **5A** zeigt die kürzestwellige Absorption und die geringste Hydrolysegeschwindigkeit. Thiophen weist die höchste Aromatizität auf. Die Absorption seines Derivates **5B** ist längerwellig

<sup>4)</sup> C. C. Price und S. Oae, Sulfur Bonding, S. 30, The Ronald Press Company, New York 1962.

und durch zwei sich fast überlappende Banden charakterisiert, die Hydrolysegeschwindigkeit ist die größte der drei heterocyclisch substituierten Verbindungen. Das Derivat des *N*-Methyl-pyrrols **5C** schließlich absorbiert am langstwelligen, seine Hydrolysegeschwindigkeit liegt zwischen derjenigen von **5A** und **5B**.

Ähnlich wie bei den *p*-substituierten aromatischen Carbinoniumsalzen kann man für die heterocyclischen Analoga Resonanzstrukturen **5b** ↔ **5c** ↔ **5d** formulieren. Die Elektronegativität des Heteroatoms (O > N > S) beeinflusst die Reaktionsfähigkeiten, da mit stärkerer Delokalisierung der Ladung die Reaktivität nucleophilen Reagentien gegenüber herabgesetzt wird. Damit ist der Abfall der Hydrolysegeschwindigkeiten vom Thiophen- über das Pyrrol- zum Furanderivat verständlich. Die Absorptionsmaxima der heterocyclisch substituierten Carbinoniumsalze liegen ähnlich wie bei den zugehörigen Aldehyden **6**. Am langstwelligen absorbieren die Pyrrollderivate, ihnen folgen die Abkömmlinge des Thiophens und Furans; hier besteht somit Parallelität zu den durch die entsprechenden Heteroatome in *p*-Stellung substituierten aromatischen Carbinoniumsalze.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

## Beschreibung der Versuche

Zur Gewinnung der Amine **1B** und **1C** wurden *Anisaldehyd* bzw. *p*-Methylmercaptobenzaldehyd mit 2 Mol *Piperidin* vorsichtig gemischt, wobei Erwärmung und Trübung durch sich ausscheidendes Wasser eintrat. Nach dem Abkühlen wurde Kaliumcarbonat zugegeben, das Aminol in Benzol aufgenommen, die Lösung eingengt und i. Feinvak. destilliert. **1D** und **4B** wurden durch Erhitzen einer benzol. Lösung von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd bzw. *Thiophen-carbaldehyd*-(2) und 2 Mol *Piperidin* am Wasserabscheider gewonnen. Nachdem

Tab. 2. In  $\alpha$ -Stellung durch aromatische oder heterocyclische Reste substituierte Amine und  $\alpha$ -halogenierte Amine

|           | Summenformel<br>(Mol.-Gew.)   | Sdp. (Luftbad)<br>Schmp. (aus)   | %<br>Ausb. | Analyse <sup>a)</sup>    |                |                |                |
|-----------|---|----------------------------------|------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
|           |   |                                  |            | C                        | H              | Cl             | N              |
| <b>1B</b> | Dipiperidino-[4-methoxyphenyl]-methan<br>$C_{18}H_{28}N_2O$<br>(288.4)                          | 125–130°/<br>0.03 Torr           | 75         | Ber. 74.95<br>Gef. 74.98 | 9.79<br>9.75   |                | 9.71<br>9.42   |
| <b>2B</b> | <i>N</i> -[ $\alpha$ -Chlor-4-methoxybenzyl]-piperidin<br>$C_{13}H_{18}ClNO$<br>(239.7)         |                                  | 87         | Ber.<br>Gef.             |                | 14.79<br>14.85 | 5.85<br>6.32   |
| <b>1C</b> | Dipiperidino-[4-methylmercapto-phenyl]-methan<br>$C_{18}H_{28}N_2S$<br>(304.5)                  | 135–140°/<br>0.01 Torr           | 46         | Ber. 71.00<br>Gef. 70.80 | 9.27<br>8.88   |                | 9.20<br>8.86   |
| <b>2C</b> | <i>N</i> -[ $\alpha$ -Chlor-4-methylmercapto-benzyl]-piperidin<br>$C_{13}H_{18}ClNS$<br>(255.8) |                                  | 78         | Ber.<br>Gef.             |                | 13.86<br>13.94 |                |
| <b>1D</b> | Dipiperidino-[4-dimethylamino-phenyl]-methan<br>$C_{10}H_{31}N_3$<br>(301.5)                    | 81–82° (Iso-propylalkohol)       | 75         | Ber. 75.69<br>Gef. 75.64 | 10.37<br>10.38 |                | 13.94<br>13.76 |
| <b>2D</b> | <i>N</i> -[ $\alpha$ -Chlor-4-dimethylamino-benzyl]-piperidin<br>$C_{14}H_{21}ClN_2$<br>(252.8) |                                  | 72         | Ber. 66.52<br>Gef. 66.76 | 8.37<br>8.03   | 14.02<br>14.17 | 11.08<br>10.95 |
| <b>4A</b> | Dipiperidino-[furyl(2)]-methan<br>$C_{15}H_{24}N_2O$<br>(248.4)                                 | 47–48°<br>(Aceton) <sup>b)</sup> | 69         | Ber. 72.54<br>Gef. 72.38 | 9.74<br>9.85   |                | 11.28<br>11.31 |
| <b>5A</b> | <i>N</i> -[Chlor-furyl(2)-methyl]-piperidin<br>$C_{10}H_{14}ClNO$<br>(199.7)                    |                                  | 92         | Ber.<br>Gef.             |                | 17.76<br>17.71 |                |
| <b>4B</b> | Dipiperidino-[thienyl(2)]-methan<br>$C_{15}H_{24}N_2S$<br>(264.4)                               | 52–53° (Iso-propylalkohol)       | 70         | Ber. 68.15<br>Gef. 68.87 | 9.15<br>9.25   |                | 10.59<br>10.61 |
| <b>5B</b> | <i>N</i> -[Chlor-thienyl(2)-methyl]-piperidin<br>$C_{10}H_{14}ClNS$<br>(215.7)                  |                                  | 93         | Ber.<br>Gef.             |                | 16.43<br>16.15 | 6.49<br>6.78   |
| <b>4C</b> | Dipiperidino-[1-methylpyrrolyl(2)]-methan<br>$C_{16}H_{27}N_3$<br>(261.4)                       | 100–105°/<br>0.01 Torr           | 62         | Ber. 73.51<br>Gef. 73.30 | 10.41<br>10.14 |                | 16.08<br>16.46 |
| <b>5C</b> | <i>N</i> -[Chlor(1-methylpyrrolyl(2))-methyl]-piperidin<br>$C_{11}H_{17}ClN_2$<br>(198.7)       |                                  | 76         | Ber.<br>Gef.             |                | 16.67<br>17.00 |                |

a) **4B**: Ber. S 12.13 Gef. S 12.02; **5B**: Ber. S 14.86 Gef. S 14.74.

b) Als Flüssigkeit bereits von *G. de Chalmot*, Liebigs Ann. Chem. **271**, 11 (1892), beschrieben.

die berechnete Menge Wasser abdestilliert war, wurde eingeengt. Zur Gewinnung von 4A und 4C mischte man *Furfural* bzw. *1-Methyl-pyrrol-carbaldehyd-(2)* und 2 Mol *Piperidin* unter Eiskühlung; im ersten Fall erstarrte das Gemisch nach einiger Zeit kristallin, im zweiten wurde Kaliumcarbonat zugegeben, leicht erwärmt und nach einer Woche mit Benzol extrahiert sowie durch Filtrieren über eine Säule von bas. Aluminiumoxid „Woelm“ gereinigt.

Anschließend wurden die *Aminale* in sorgfältig getrockneter, geschlossener Apparatur unter trockenem Stickstoff mit 1 Val *Acetylchlorid* in absol. Äther wie früher beschrieben<sup>2,3)</sup> gespalten und die entstandenen  $\alpha$ -halogenierten *Amine* über eine Fritte abgetrennt, mit absol. Äther gewaschen und aus sorgfältig getrocknetem Acetonitril umkristallisiert. Zur Analyse wurde in Wasser eingewogen, Halogenid-Ionen wurden nach *Volhard* titriert, bei weniger hygroskopischen Substanzen auch Stickstoff oder Schwefel in üblicher Weise bestimmt.

Die Aufnahme der *Absorptionsspektren* und die Messung der *Hydrolysegeschwindigkeiten* erfolgte in temperier- und verschleißbaren 1-cm-Küvetten in der früher beschriebenen Weise<sup>3)</sup>. Bei jeweils zwei Ansätzen wurde die Wasserkonzentration um eine Zehnerpotenz geändert und die Reaktionsgeschwindigkeiten graphisch aus den Steigungen der jeweils gefundenen Geraden ermittelt.

[53/71]