

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

108. Jahrg. Nr. 9

S. 2827 – 3108

Über Umsetzungen von Iminiumsalzen mit Arylmagnesiumhalogeniden

*Horst Böhme** und *Peter Plappert*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg/Lahn,
D-3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

Eingegangen am 24. Februar 1975

Arylmagnesiumhalogenide werden an Iminiumsalze 1–6, die von Pyrrolidin und Aldehyden oder cyclischen Ketonen abgeleitet sind, nucleophil unter Bildung der tertiären Amine 7–21 addiert. Die Umsetzung von *N,N*-Dimethyl(diphenyl)ammoniumjodid (23) und Arylmagnesiumhalogeniden führt unter Hydridübertragung zu *N,N*-Dimethyl(diphenylmethyl)amin (22); daneben entsteht durch Deprotonierung einer Methylgruppe am Iminiumstickstoff *N,N,N'*-Trimethyl-1,1-diphenyläthandiamin (25).

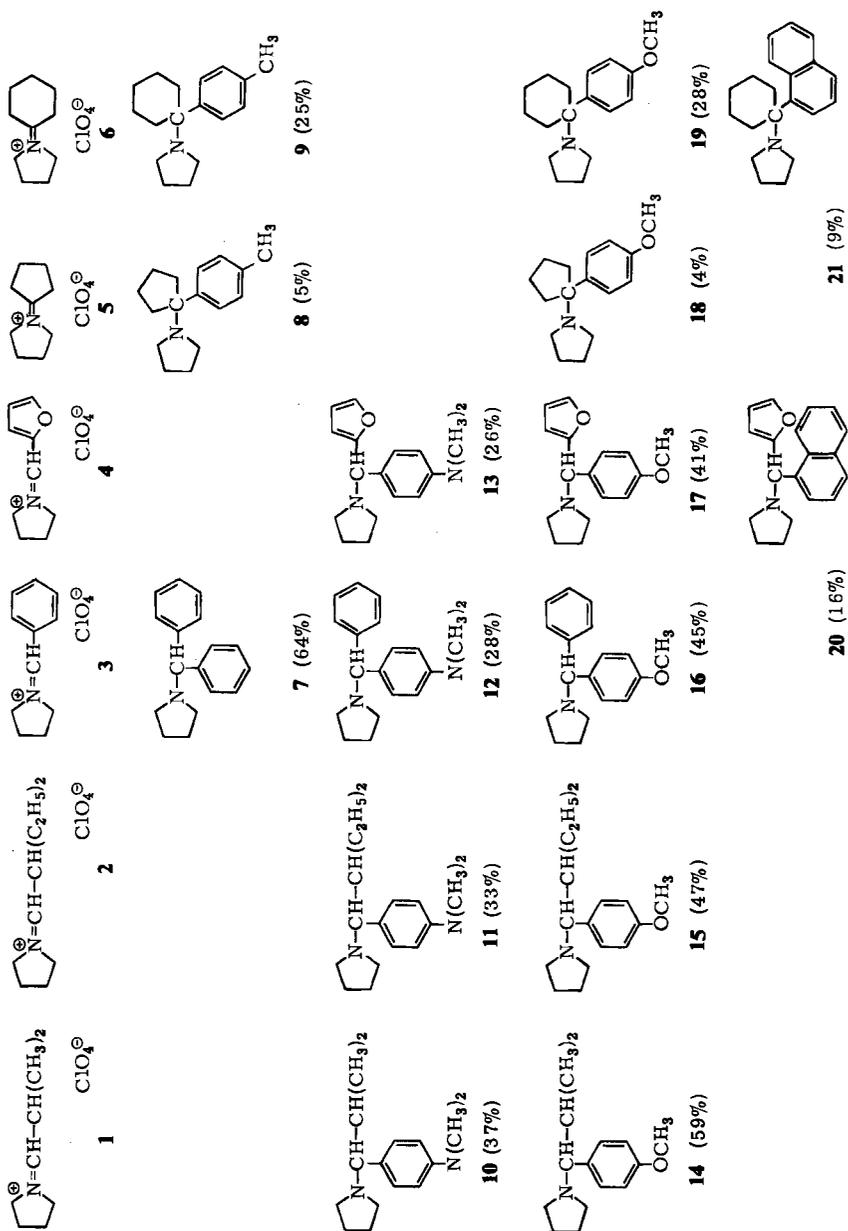
Reactions of Iminium Salts with Arylmagnesium Halides

The tertiary amines 7–21 are formed from iminium salts 1–6 which are derived from pyrrolidine and aldehydes or cyclic ketones, by nucleophilic attack of arylmagnesium halides. Upon arylmagnesium halide addition to *N,N*-dimethyl(diphenylmethylene)ammonium iodide (23) hydride transfer takes place to give *N,N*-dimethyl(diphenylmethyl)amine (22). Furthermore, deprotonation of a methyl group attached on iminium nitrogen affords *N,N,N'*-trimethyl-1,1-diphenylethanediamine (25).

Umsetzungen von Iminiumsalzen mit *Grignard*-Reagenzien wurden bisher bevorzugt mit Alkylmagnesiumhalogeniden durchgeführt und lieferten die durch nucleophile Addition am Iminiumkohlenstoff entstehenden tertiären Amine¹⁾. Eine sorgfältige Untersuchung des aus 4-*tert*-Butylcyclohexanon und Dimethylammoniumperchlorat dargestellten Iminiumsalzes lehrte jedoch, daß bei dessen Umsetzung mit Isopropyl-, *sec*- oder *tert*-Butyl- sowie Cyclohexylmagnesiumchlorid Addition und Hydridübertragung nebeneinander ablaufen²⁾. Auch Aryl- und Diarylmethylenammoniumsalze

¹⁾ Vgl. J. V. Paukstelis in A. G. Cook, *Enamines*, S. 169, Marcel Dekker, New York, London 1969.

²⁾ D. Cabaret, G. Chauvière und Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. France* 1969, 4457.



wurden eingesetzt; sie lieferten mit Methyl- oder Benzylmagnesiumhalogenid Additionsprodukte³⁻⁵, mit *tert*-Butylmagnesiumbromid wurden sie durch Hydridübertragung zu tertiären Aminen reduziert⁶.

Arylmagnesiumhalogenide sind bisher anscheinend nur selten zu Umsetzungen mit Iminiumsalzen herangezogen worden. Aus den sich von Formaldehyd ableitenden Dialkylmethylenammoniumsalzen und Phenylmagnesiumbromid wurden beispielsweise Dialkylbenzylamine erhalten^{7,8}. Auch bei Derivaten anderer Aldehyde oder cyclischer Ketone beobachteten wir ähnliche Additionsreaktionen, wenn auch vielfach nur in geringen Ausbeuten. Um einen Überblick zu bekommen, setzten wir die aus Pyrrolidiniumperchlorat mit Isobutyraldehyd, 2-Äthylbutyraldehyd, Benzaldehyd, Furfural, Cyclopentanon oder Cyclohexanon entstehenden Iminiumsalze 1-6 mit Phenyl- oder *p*-Tolyl-, mit *p*-Dimethylaminophenyl- oder *p*-Methoxyphenyl- sowie mit 1-Naphthylmagnesiumbromid unter jeweils gleichen Reaktionsbedingungen um und ermittelten die Ausbeuten an den tertiären Aminen 7-21. In der Regel waren diese bei Iminiumsalzen 1 und 2, die von aliphatischen Aldehyden abgeleitet sind, besser als bei den Abkömmlingen aromatischer oder heterocyclischer Aldehyde 3 und 4, und bei Derivaten des Cyclohexanons 5 besser als bei solchen des Cyclopentanons 6.

In anderen, hier nicht aufgeführten Fällen waren einheitliche, destillierbare Produkte nicht zu isolieren, obwohl sich gelegentlich durch Erwärmen des Gemisches zu erkennen gab, daß die Partner miteinander reagierten. Überraschende Ergebnisse brachte schließlich die Umsetzung des von Benzophenon abgeleiteten *N,N*-Dimethyl(diphenylmethylen)ammoniumjodids (23), von dem bereits bekannt ist, daß es mit Methyl- oder Benzylmagnesiumhalogenid die erwarteten Additionsprodukte in Ausbeuten von 85 bzw. 37% liefert^{4,5}. Führt man Umsetzungen mit Arylmagnesiumhalogeniden durch, so wurden sowohl mit *p*-Tolyl- als auch mit 4-Dimethylamino- oder 4-Methoxyphenyl- sowie mit 1-Naphthylmagnesiumbromid anscheinend Gemische gleicher Reaktionsprodukte erhalten. Wir isolierten eine im Feinvakuum destillierbare, gelbliche Flüssigkeit, aus der sich beim Stehenlassen farblose Kristalle abschieden. Diese wurden abgetrennt und erwiesen sich durch Analyse, Spektren, Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat⁹ als *N,N*-Dimethyl(diphenylmethyl)amin (22). Offenbar war also anstelle des sterisch anspruchsvollen Carbanions ein Hydridion übertragen worden. Dies geschah ebenfalls mit *tert*-Butylmagnesiumhalogenid, während Äthylmagnesiumbromid genau wie die Methyl- oder Benzylverbindung das Produkt der nucleophilen Addition lieferte. Der Mechanismus dieser Reduktion mit Arylmagnesiumbromiden ist noch offen. Vermutlich liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei den analogen und lange bekannten Reduktionen von Ketonen zu sekundären Alkoholen, bei denen anscheinend bisher nicht entschieden ist, ob sie nach einem radikalischen Mechanismus oder über eine Dehydrobenzolbildung ablaufen.

³) H. Böhme und M. Haake, Chem. Ber. 100, 3609 (1967).

⁴) C. R. Hauser, R. M. Manyik, W. R. Brasen und P. L. Bayless, J. Org. Chem. 20, 1119 (1955).

⁵) C. R. Hauser und D. Lednicer, J. Org. Chem. 24, 46 (1959).

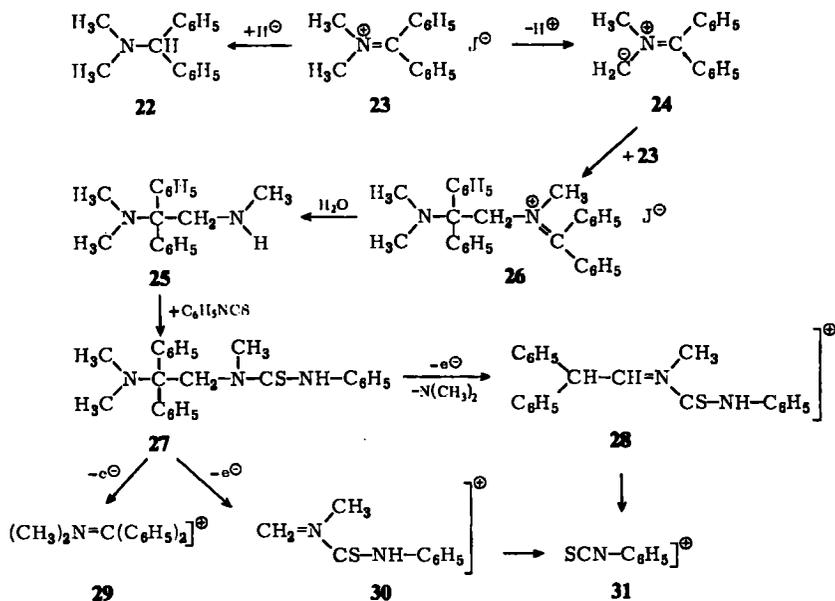
⁶) H. Böhme, M. Haake und G. Auerhoff, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 10 (1972).

⁷) H. Böhme, E. Mundlos und O.-E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1957).

⁸) H. Volz und K.-H. Kiltz, Liebigs Ann. Chem. 752, 86 (1971).

⁹) M. Sommelet, C. R. Acad. Sci. 175, 1149 (1922).

Neben *N,N*-Dimethyl(diphenylmethyl)amin (**22**) entstand bei der Umsetzung von **23** mit den genannten Arylmagnesiumhalogeniden aber noch ein zweites, destillierbares Reaktionsprodukt. Analyse und Spektren des Öls, das nach Abtrennung des kristallinen ausgeschiedenen **22** hinterblieb, deuteten auf das Vorliegen von *N,N,N'*-Trimethyl-1,1-diphenyläthandiamin (**25**). Der Nachweis einer sekundären Aminogruppe erfolgte durch die Umsetzung mit Phenylsenföl zum kristallinen Thioharnstoff **27**. Mit dessen angenommener Struktur steht neben Analyse und ¹H-NMR-Spektrum auch das Massenspektrum im Einklang. Es weist neben dem Molekülpeak ($M^+ = 389$) auf die Fragmente **28**–**31** hindeutende Signale auf.



Die Bildung des sekundärenamins **25** ist zu verstehen, wenn durch die metallorganische Verbindung zunächst eine Deprotonierung des Iminiumsalzes **23** bewirkt und das resultierende Ylid **24** sodann an eine zweite Molekel **23** nucleophil addiert wird. Das dadurch entstehende Iminiumsalz **26** bildet bei der Hydrolyse dann das sekundäre Amin **25**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten, der Bayer AG für die Überlassung von Chemikalien und Herrn Dr. G. Schaden für die Aufnahme und Diskussion des Massenspektrums.

Experimenteller Teil

Zum Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit wurden die Umsetzungen in geschlossener Apparatur und unter trockenem Stickstoff durchgeführt. Ausgangsmaterialien und Lösungsmittel waren sorgfältig gereinigt und von Wasser befreit. Zur Aufnahme der Spektren diente ein Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer 257 und ein Varian Kernresonanzspektrophotometer T 60 (TMS als innerer Standard).

Tab. Tert. Amine aus den Iminiumsalzen 1–6 und Arylmagnesiumhalogeniden

		Summenformel (Mol.-Masse)	Schmp. (aus) bzw. Sdp./Torr	Analyse C H N	¹ H-NMR-Spektrum (τ)
7	<i>N</i> -(Diphenylmethyl)pyrrolidin ^{a)}	C ₁₇ H ₁₉ N (237,3)	84 °C (Petroläther)	Ber. 86,05 8,07 5,91 Gef. 86,00 8,24 6,09	CCl ₄ : 2,4–3,0 (m, 10 arom. H), 5,90 (s, CH), 7,4–7,7 (m, CH ₂ –N–CH ₂), 8,1–8,4 (m, CH ₂ –CH ₂)
8	<i>N</i> -[1-(<i>p</i> -Tolyl)cyclopentyl]- pyrrolidin Perchlorat	C ₁₆ H ₂₃ N (229,4) C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₄ (329,8)	88 °C/10 ⁻² 154 °C (Isopropyl- alkohol)	— — — Ber. 58,26 7,33 4,24 Gef. 58,30 7,28 4,33	
9	<i>N</i> -[1-(<i>p</i> -Tolyl)cyclohexyl]- pyrrolidin	C ₁₇ H ₂₅ N (243,4)	72 °C (Isopropyl- alkohol)	Ber. 83,89 10,35 5,73 Gef. 84,23 10,33 5,73	
10	<i>N</i> -[1-(<i>p</i> -Dimethylaminophenyl)- 2-methylpropyl]pyrrolidin Perchlorat	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ (246,4) C ₁₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₈ (447,3)	108 °C/10 ⁻² 193 °C (Methanol)	Ber. 78,00 10,63 11,38 Gef. 79,75 10,77 11,72 Ber. 42,96 6,31 6,26 Gef. 42,41 6,06 6,30	
11	<i>N</i> -[2-Äthyl-1-(<i>p</i> -dimethylamino- phenyl)butyl]pyrrolidin Perchlorat	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ (274,5) C ₁₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₈ (475,4)	145 °C/10 ⁻² 189 °C (Isopropyl- alkohol)	Ber. 78,76 11,02 10,21 Gef. 79,00 11,17 9,35 Ber. 45,48 6,79 5,89 Gef. 45,04 6,87 5,84	
12	<i>N</i> -[α-(<i>p</i> -Dimethylaminophenyl)- benzyl]pyrrolidin	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ (280,4)	86–87 °C (Isopropyl- alkohol)	Ber. 81,38 8,63 9,99 Gef. 81,00 8,68 9,48	CCl ₄ : 5,97 (s, CH), 7,06 (s, 2 CH ₃), 7,4–7,7 (m, CH ₂ –N–CH ₂), 8,1–8,3 (m, CH ₂ –CH ₂)
13	<i>N</i> -[α-(<i>p</i> -Dimethylaminophenyl)- furfuryl]pyrrolidin	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O (270,4)	66 °C (Isopropyl- alkohol)	Ber. 75,52 8,20 10,36 Gef. 76,02 8,29 10,19	CCl ₄ : 5,87 (s, CH), 7,03 (s, 2 CH ₃), 7,4–7,7 (m, CH ₂ –N–CH ₂), 8,1–8,4 (m, CH ₂ –CH ₂)

Tab. (Fortsetzung)

		Summenformel (Mol.-Masse)	Schmp. (aus) bzw. Sdp./Torr	Analyse C H N	¹ H-NMR-Spektrum (τ)
14	N-[1-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)-2-methylpropyl]pyrrolidin Perchlorat	C ₁₅ H ₂₃ NO (233.4) C ₁₅ H ₂₄ ClNO ₅ (333.8)	95 °C/10 ⁻² 142 °C (isopropyl- alkohol)	Ber. 77.20 9.93 6.00 Gef. 77.55 9.97 6.08 Ber. 53.97 7.24 4.19 Gef. 54.03 7.31 4.26	
15	N-[2-Äthyl-1-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-butyl]pyrrolidin Perchlorat	C ₁₇ H ₂₇ NO (261.4) C ₁₇ H ₂₈ ClNO ₅ (361.9)	104 °C/10 ⁻² 128 °C (isopropyl- alkohol)	Ber. 78.11 10.41 5.36 Gef. 78.64 9.96 5.40 Ber. 56.42 7.80 3.87 Gef. 56.66 8.01 3.88	
16	N-[α-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)benzyl]pyrrolidin	C ₁₈ H ₂₁ NO (267.4)	63 °C (Äthanol)	Ber. 80.86 7.92 5.24 Gef. 81.08 7.48 5.34	
17	N-[α-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)furfuryl]pyrrolidin	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ (257.3)	62 °C (isopropyl- alkohol)	Ber. 74.68 7.44 5.44 Gef. 74.83 7.20 5.37	CCl ₄ : 5.77 (s, CH), 6.30 (s, CH ₃), 7.4–7.7 (m, CH ₂ –N–CH ₂), 8.1–8.4 (m, CH ₂ –CH ₂)
18	N-[1-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)cyclopentyl]pyrrolidin	C ₁₆ H ₂₃ NO (245.4)	110 °C/10 ⁻²	Ber. 78.32 9.45 5.70 Gef. 77.92 9.64 5.72	CDCl ₃ : 2.6–3.3 (m, 4 arom. H), 6.28 (s, CH ₃)
19	N-[1-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)cyclohexyl]pyrrolidin	C ₁₇ H ₂₅ NO (259.4)	126 °C/10 ⁻²	Ber. 78.70 9.71 5.39 Gef. 78.63 9.91 5.27	
20	N-[α-(1-Naphthyl)furfuryl]pyrrolidin	C ₁₉ H ₁₉ NO (277.4)	142 °C/10 ⁻²	Ber. 82.27 6.90 5.04 Gef. 81.91 6.87 4.72	
21	N-[(1-Naphthyl)cyclohexyl]pyrrolidin	C ₂₀ H ₂₅ N (279.4)	149 °C/10 ⁻²	Ber. 85.98 9.02 5.01 Gef. 86.21 9.12 5.11	

^{a)} Auf anderem Wege bereits dargestellt. K. C. Schreiber und V. P. Fernandez, J. Org. Chem. 26, 1744 (1961).

Umsetzung von Iminiumsalzen mit Arylmagnesiumhalogeniden

Zu der aus 0.10 mol Arylbromid frisch hergestellten Grignard-Verbindung in 80 ml Äther gab man unter trockenem Stickstoff und Rühren durch einen Pulverdosierrichter portionsweise 0.050 mol des Iminiumsalzes und erhitze anschließend noch 2 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde durch Zugabe von Eiswasser zersetzt, getrennt, und die wäbr. Phase noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge schüttelte man anschließend mehrmals mit 3 N HCl aus, setzte die Basen mittels Alkali wieder in Freiheit und nahm sie erneut in Äther auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand durch Umkristallisieren oder Destillieren gereinigt. Die Eigenschaften der isolierten tert. Amine sind in der Tab. aufgeführt.

N,N-Dimethyl-1,1-diphenylpropylamin: Zu der aus 10.9 g Äthylbromid und 2.4 g Magnesium in 80 ml Äther frisch hergestellten Grignard-Lösung gab man portionsweise 16.9 g *N,N*-Dimethyl-(diphenylmethyl)ammoniumjodid (**23**) und arbeitete wie vorstehend beschrieben auf. Sdp. $115^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ Torr, Ausb. 2.2 g (18%). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 2.5-2.9$ (m, 10 arom. H), 7.80 (q, CH_2), 7.94 (s, 2 CH_3), 9.40 (t, CH_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}$ (239.4) Ber. C 85.30 H 8.84 N 5.85 Gef. C 85.50 H 8.46 N 5.83

Hydrochlorid: Schmp. 190°C (aus Isopropylalkohol/Äther).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}$ (275.8) Ber. C 74.03 H 8.03 N 5.07 Gef. C 74.05 H 7.92 N 5.12

N,N-Dimethyl(diphenylmethyl)amin (**22**): Zu der aus 13.7 g *tert*-Butylbromid und 2.4 g Magnesium in 80 ml Äther frisch hergestellten Grignard-Lösung gab man portionsweise 16.9 g **23** und arbeitete wie vorstehend beschrieben auf. Schmp. $69-70^{\circ}\text{C}$ (aus Petroläther), Ausb. 3.4 g (32%). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 2.7$ (m, 10 arom. H), 5.94 (s, CH), 7.83 (s, 2 CH_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$ (211.3) Ber. C 85.26 H 8.10 N 6.63 Gef. C 85.38 H 7.91 N 6.61

N,N,N'-Trimethyl-1,1-diphenyläthandiamin (**25**): Zu der aus 0.10 mol Arylmagnesiumbromid und 2.4 g Magnesium in 80 ml Äther und 60 ml Benzol hergestellten Grignard-Lösung gab man 16.9 g **23** und arbeitete wie vorstehend beschrieben auf. Aus dem durch Destillation erhaltenen flüssigen Reaktionsprodukt schieden sich beim Stehenlassen im Kühlschrank Kristalle von **22** aus, die abgetrennt werden. Die hinterbleibende Flüssigkeit wurde erneut destilliert. Sdp. $95^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ Torr, Ausb. 1.0 g (16%). — $^1\text{H-NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: $\tau = 2.6$ (m, 10 arom. H), 6.70 (s, CH_2), 7.77 (s, CH_3), 7.87 (s, 2 CH_3), 8.67 (s, NH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (254.4) Ber. C 80.27 H 8.72 N 11.01 Gef. C 79.69 H 8.63 N 10.90

Umsetzung mit Phenylsenföhl: Zu 2.54 g **25** in 10 ml absol. Äther gab man 2.0 g Phenylsenföhl. Nach 12 h hatten sich 3.4 g (88%) farblose Kristalle von *N*-(2-Dimethylamino-2,2-diphenyläthyl)-*N*-methyl-*N'*-phenylthioharnstoff (**27**) abgeschieden. Schmp. 189°C (aus 70proz. Äthanol). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = -2.03$ (s, NH), 2.6 (m, 15 arom. H), 5.70 (s, CH_2), 7.67 (s, CH_3), 7.80 (s, 2 CH_3). — MS (70 eV): $m/e = 389$ (4%, M^+), 344 (7, **28**), 210 (100, **29**), 179 (13, **30**), 135 (77, **31**).

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ (389.6) Ber. C 73.99 H 6.98 N 10.78 S 8.23

Gef. C 73.89 H 7.13 N 10.89 S 8.12