

Iminiumsalze in quantitativen Gas/Festkörper- und Festkörper/Festkörper-Reaktionen ¹⁾

Gerd Kaupp, Jürgen Boy und Jens Schmeyers

Oldenburg, FB Chemie – Organische Chemie I – Universität

Eingegangen am 13. Januar 1998

Iminium Salts in Quantitative Gas/Solid and Solid/Solid Reactions

Abstract. Iminium salts that are highly susceptible to hydrolysis are quantitatively prepared and reacted in the solid state without solvents or liquid phases. Atomic force microscopy AFM helps in elucidating the mechanism of these still unusual gas-solid and solid-solid syntheses by recording surface topographies of reacting crystals of *L*-histidine (**10**) and triphenylverdazyl (**15**). Various imines add gaseous HCl or HBr to form stable iminium halides (**1**, **3**, **4**, **5**, **11**) even if frozen liquids of very weak heterocyclic bases are treated at low temperatures. Another way for quantitative yields of iminium salt hydrates (**6**) starts with solid primary ammonium halides and gaseous acetone. *o*-Phenylenediamines (**7**) give quantitatively 1,5-benzodiazepines (**9**) by solid state cyclization of bis-iminium salt intermediates (**8**). Crystalline nitroxyls (**12**) and triphenylverdazyl (**15**) undergo stoichiometric one-electron transfer with gaseous NO₂ or XeF₂ to give nitrosonium (**14**) and azonium salts (**17**). The solid state chlo-

ration of tetramethylthiuramdisulfide (**18**) or dimethylthiocarbonylchloride (**20**) yields phosgene dimethyliminiumchloride (siehe salt **21**) in quantitative yield. Solid Viehe salt is quantitatively treated with gaseous Cl₂ to give the trichloride **19** and solid SbCl₅ or PCl₅ to produce the hexachloroantimonates (**22**), -phosphates (**23**). Solid brenzcatechol (**24**), mercaptobenzimidazole (**27**), *p*-nitroaniline (**30**), *N*-methylbenzothiazolone-2-hydrazone (**34**) and acetophenone (**41**) are treated with **21** to give the corresponding chloroiminium salts (**25**, **28**, **31**, **35**, **43**). *p*-Toluenesulfonamide (**37**) and **22** give the chloroiminium salt **38**. These quantitative solid–solid reactions are most easily run in ball mills with cooling device. The “waste-free” techniques achieve exclusion of moisture in an elegant way. The preparative use of the versatile products with nucleophiles is indicated. The three-step solid-state mechanisms are discussed.

Gas/Festkörper- und Festkörper/Festkörper-Reaktionen eröffnen der Iminiumsalz-Chemie neue präparative Möglichkeiten, die mechanistisch begründet sind. Iminiumsalze sind in aller Regel (sehr) hydrolyseempfindlich, und ihre Darstellung erfordert den Ausschluß von Wasser. Da dies bei zudem meist nicht quantitativ verlaufenden Lösungsreaktionen aufwendig ist, erscheint es ratsam, Iminiumsalze ohne Einsatz von Lösungsmitteln in Festkörper-Reaktionen herzustellen und umzuwandeln. Grundlage dafür sind zahlreiche quantitativ (abfallfrei) verlaufende Gas/Festkörper- [1, 2] und Festkörper/Festkörper-Reaktionen [3]. Das Gelingen dieser Reaktionen war nach dem seit 1964 mit einem “Prinzip der minimalen Bewegung” umformulierten topochemischen Postulat [4] unerwartet. Da sie nach diesem Postulat nicht verstanden werden konnten, wurden Gas/Festkörper-Reaktionen auch nicht für die Synthese genutzt. Der experimentelle Durchbruch kam erst mit der Erkenntnis, daß – entgegen dem weitverbreiteten Po-

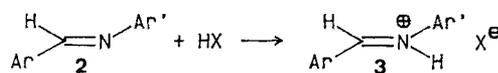
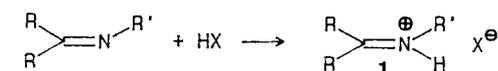
stulat – organische Kristallreaktionen weitreichende Molekülwanderungen erfordern, wenn sich die Molekülform verändert. Die anisotropen Wanderungen über viele Nanometer bis zum Mikrometer wurden mit der Kraftmikroskopie AFM [5] entdeckt und später auch mit optischer Nahfeldmikroskopie SNOM [6] sowie Kleinwinkelstreuung GID [7] eindeutig nachgewiesen. Drei Reaktionsstufen sind seither experimentell erwiesen: die einleitende Phasenumbildung, die spätere Phasenumwandlung und die Kristallablösung mit Bildung frischer Oberfläche. Ihr Zusammenwirken führt dazu, daß auch große Kristalle Schicht für Schicht zu Ende reagieren können [1, 8]. Erste Voraussetzung für die Reaktivität ist somit Wanderungsfähigkeit der Moleküle im Kristall. Falls Oberflächenpassivierung auftritt, erkennt man sie mit AFM und kann ihr durch geeignete Maßnahmen abzuwehren versuchen [1]. Wenn die Phasenumwandlung gestört ist (zum Beispiel wenn die Produktphase in amorpher Form entsteht), kann es zu

¹⁾ Teil eines Vortrags zur 3. Fachtagung über Iminiumsalze, Stimpfach-Rechenberg, 17.–19. September 1997

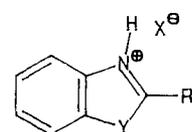
Schwierigkeiten bei der Ablösung vom Eduktkristall kommen, wodurch die Reaktion ebenfalls einschläft. Nur in diesem Fall muß für eine 100 proz. Ausbeute feinst vermahlene Material eingesetzt werden [2]. Diese Grundlagen sind bereits in Übersichtsartikeln ausführlich dargestellt [1]. Irgendwelche Beschränkungen nach Reaktionstypen scheint es nicht zu geben.

1 Protonierte Imine

Unabhängig von Hydrolyseproblemen erhält man aus kristallinen Iminen durch Einwirkung gasförmiger HCl oder HBr die Hydrochloride/-bromide **1**, **3** in bequem handhabbarer kristalliner Form. Die Kristalle haben die Tendenz, überschüssige HX einzuschließen. In den Reaktionen mit phenolischen OH-Gruppen (**3d,e**) werden sehr genau zwei Moleküle HX aufgenommen und bei Raumtemperatur im Vakuum (0,01 Torr) festgehalten (Tab. 1; s. Beschreibung der Versuche). Flüssige Imine werden bis unter ihren Schmelzpunkt auf die im Formelschema angegebene Temperatur gekühlt und zu **4** oder **5** umgesetzt [9]. Auch bei den gefrorenen Flüssigkeiten sind die Umsetzungen schnell, quantitativ und abfallfrei. Dies zeigen die Reaktionsbeispiele, unter denen sich sehr schwache Basen befinden.



a - e (s. Tab. 1)

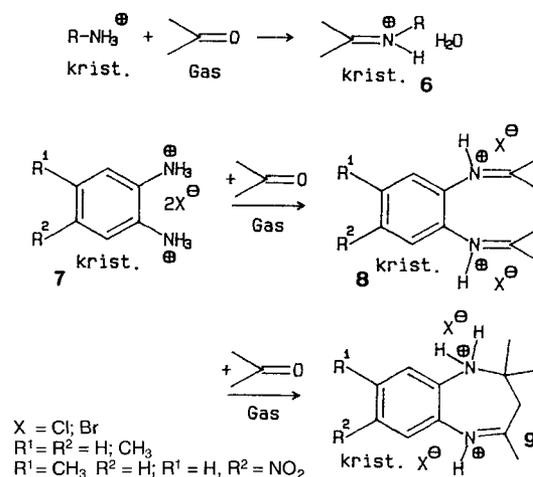


	R	T (°C)
4a	CH ₃	-30
4b	CH ₂ Ph	-40
4c	Ph	+20
4d	SCH ₃	-10
4e	SCH=CH ₂	-45
5	SCH=CH ₂	-30

X = Cl; Br

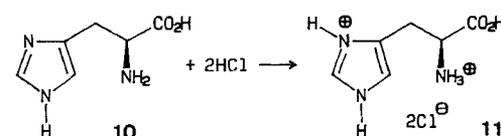
Wasser läßt sich bei der Gas/Festkörper-Technik besonders einfach und sicher ausschließen. Etwaiges Kristallwasser muß vorher entfernt werden. Die gewonnenen Iminiumsalze (**1**, **3-5**) können als feste Protonenquellen dienen oder weiter umgesetzt werden [10]. Die hydrolyseempfindlichen Iminiumhalogenide **3** eignen sich für Reaktionen mit weiteren Neutralnucleophilen wie RSH, R₂NH, R₂PH, *etc.*, was eine Vielzahl neuer Verbindungen erschließen sollte.

Kristalline Iminiumsalzhydrate **6** lassen sich bei Gas/Festkörper-Kondensationen direkt isolieren. Hierunter fallen auch Salze von Oximen, Hydrazone, Semicarbazonen *etc.*



Bei den durch Gas/Festkörper-Protonierung leicht in großen Mengen erhältlichen *o*-Phenylendiamin-Salzen **7** führt die Umsetzung mit gasförmigem Aceton über das kristallwasserhaltige Bisiminiumsalz **8** bis zum Benzodiazepin-Dihydrochlorid **9** (100%) [10]. Nur für R¹ = H, R² = NO₂ ist die Reaktion (wegen Erweichung) unvollständig (71%); in diesem Fall bleibt sie in Acetonlösung bei 40% Bisiminiumsalz **8** (R¹ = H, R² = NO₂) stehen [10]. Die Vorteile der Gas/Festkörper-Technik sind offenkundig.

Die neuen theoretischen Grundlagen der organischen Festkörperchemie lassen sich auch bei HX-Additionen mit den AFM-Topographien der reagierenden Kristalle bestätigen. Ein typisches Beispiel für die ungehinderte Bildung von Höhen und Tälern mit Höhendifferenzen von bis zu einem Mikrometer ist die Umsetzung von (*L*)-Histidin **10** mit gasförmigem HCl auf seiner (001)-Fläche zu Verbindung **11** in Abb. 1. Durch Ausmessen der Winkel zur Kristallkante und zur Meßrichtung konnte gezeigt werden, daß die Höhenrücken und tiefen Täler parallel zur *a*-Achse des Kristalls [100] laufen. Die Flanken sind bis zu 25° steil (typischer Wert 20°). Bei weiterer HCl-Einwirkung zerfiel der Kristall. Die Packungsdarstellung (Abb. 3) zeigt Spaltflächen senkrecht auf (001) in *a*-Richtung. Zwischen den Molekülschichten sind die Molekülwanderungen unbestreitbar begünstigt [5].



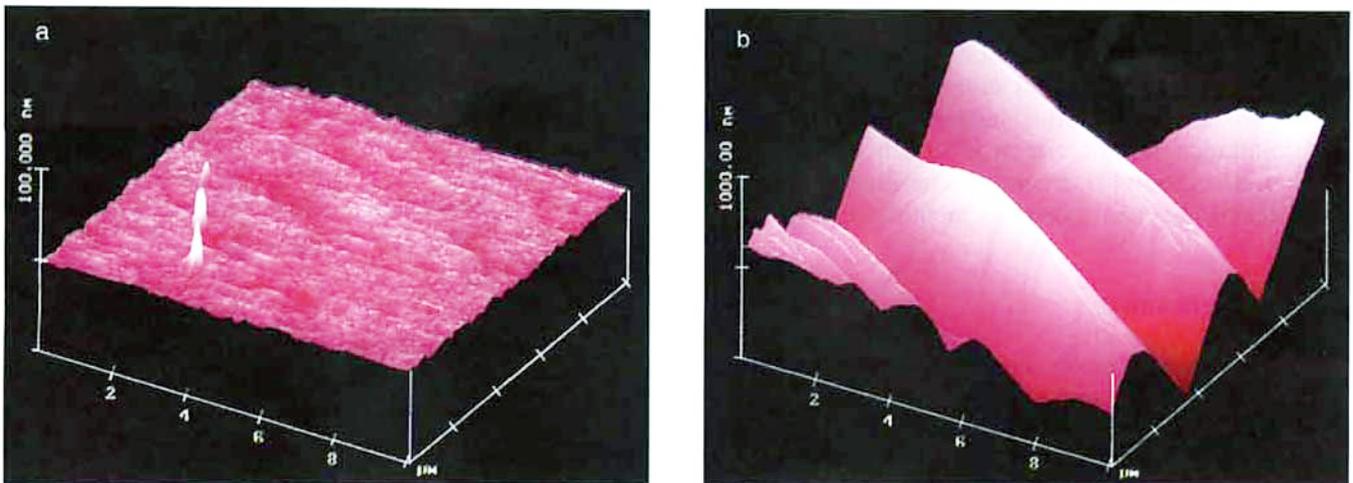


Abb. 1 AFM Topographie von (a) (*L*)-Histidin (**10**) auf (001); (b) nach kurzer Einwirkung von HCl Gas (Bildung von **11**) [5]; die Kanten sind parallel zur [100] Richtung des Kristalls.

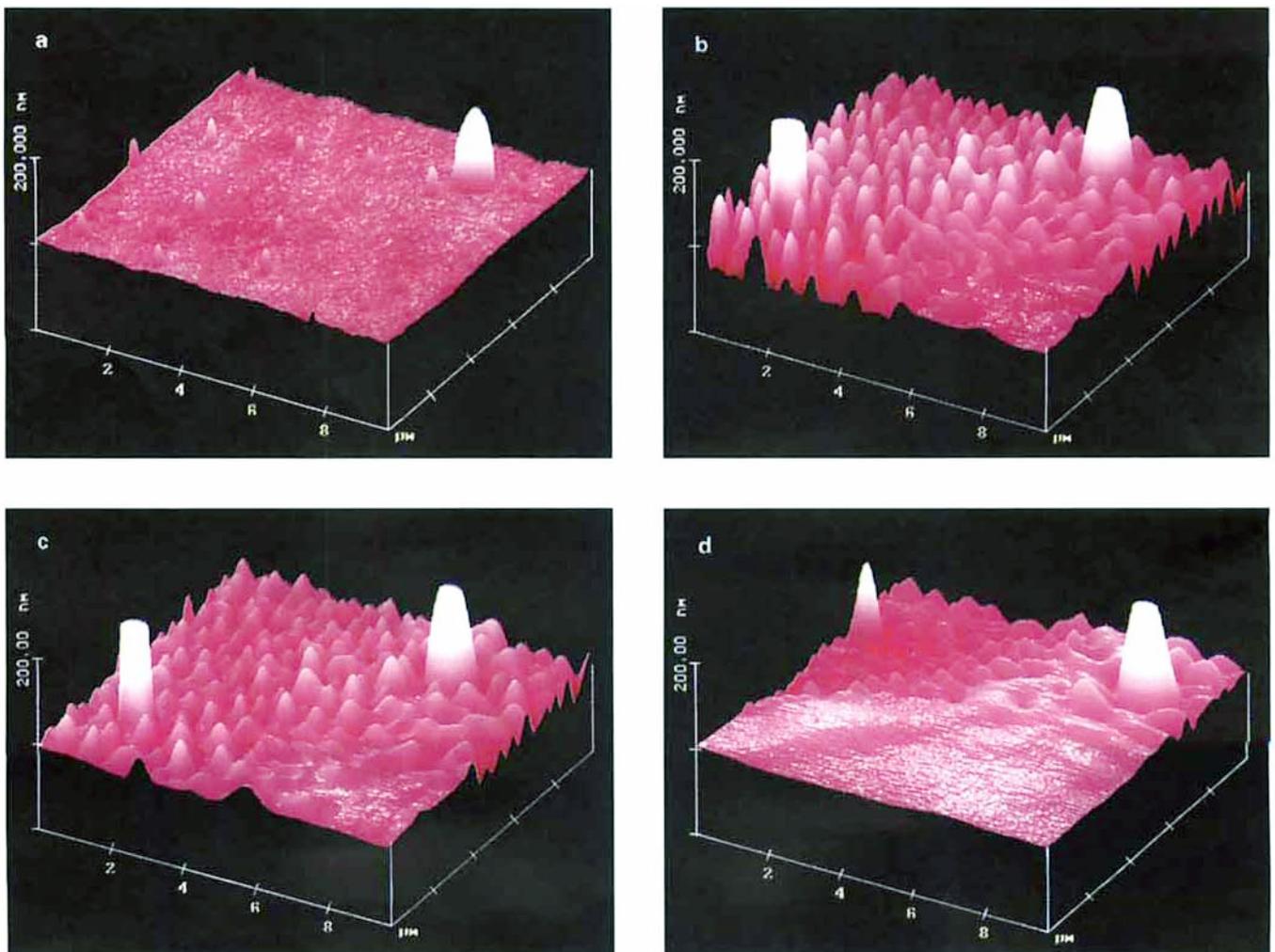


Abb. 2 AFM-Topographien von 1,3,5-Triphenylverdazyl (**15**) ($P2_12_12_1$ [15], aus Toluol) auf (100) bei 16 °C; a: frische Oberfläche; b: nach Einwirkung von 0,1 ml 30% NO_2 ; c: nach Einwirkung von 1 ml NO_2 ; d: nach Einwirkung von 2 ml NO_2 , jeweils aus 1 cm Abstand; die Meßrichtung lag 25° zur langen Kristallkante.

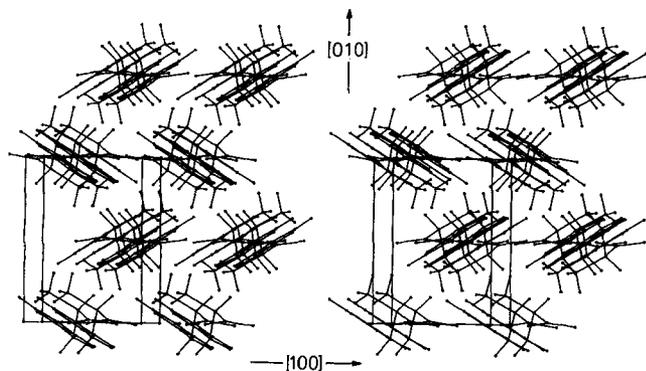
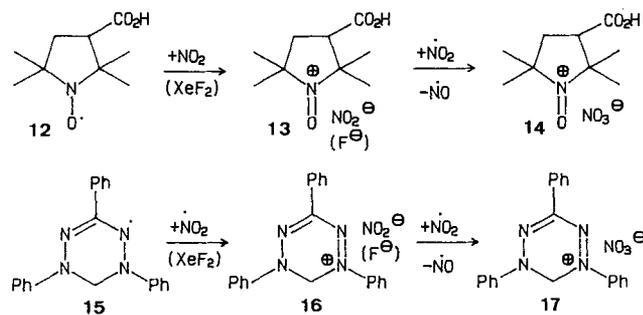


Abb. 3 Stereoskopische Darstellung der Packung von (*L*)-Histidin (**10**) ($P2_12_12_1$) [11] auf (001) mit klar erkennbaren (010) Spaltflächen zwischen den Molekülschichten.

2 Einelektronentransfer

Eindeutige stöchiometrische Einelektronenoxidationen gelingen mit gasförmigem NO_2 [12] oder Br_2 [13], sowie mit kristallinem oder gasförmigem XeF_2 [1] und stabilen kristallinen Radikalen. Nitroxyle wie etwa *rac*-3-Carboxyproxyl **12** bilden so Nitrosoniumnitrate (**14**) (-bromide [13], -fluoride **13** [1]), Verdazyle wie **15** Azoniumnitrate **17** (-bromide [13], -fluoride **16** [1]). Verbindungen des Types **13**, **14**, **16**, **17** sind als Heteroiminiumsalsze anzusehen. Diese haben als sehr starke Oxidationsmittel präparative Bedeutung erlangt [12]. Die Gas/Festkörper-Reaktionen der intermediären Nitrite (**13**, **16**) zu den Nitraten (**14**, **17**) unterbinden den Elektronenrücktransfer und machen die Reaktionen irreversibel. Bei den Fluoriden (**13**, **16**) bedarf es dazu keiner Folgereaktion, weil Xenon freigesetzt wird.



Die Reaktion von **12** mit NO_2 wurde mit der AFM Methode untersucht [1, 12] und erwies sich in erwarteter Weise als kristallgitterkontrolliert. Am Beispiel der Triphenylverdazyl-Oxidation konnten AFM-Messungen den inzwischen mehrfach gesicherten Dreistufenmechanismus zusätzlich belegen (Abb. 2): Im Gegensatz zur Reaktion von *rac*-3-Carboxyproxyl **12** gelingt die Re-

aktion von 1,3,5-Triphenylverdazyl **15** nicht bei Raumtemperatur. Man muß mit verdünntem NO_2 -Gas bei 0 oder -10°C arbeiten [12]. Der Grund ist die Bildung von (viskosen) Nanoflüssigkeiten auf den Kristalloberflächen, wie sich aus den AFM-Messungen der Abb. 2 ergibt. Bei 16°C (relative Luftfeuchte 60%) bilden sich nach geringer NO_2 -Einwirkung zunächst überall "Vulkane" auf der (100)-Oberfläche (Abb. 2b), aber bei fortgesetzter Einwirkung flachen diese wieder ab (Abb. 2c), und es bilden sich wachsende Zonen viskoser Nanoflüssigkeiten, wie das an den Meßspuren (Rillen in x -Richtung, Abb. 2d) zu erkennen ist. Daneben wachsen und verschwinden unvermittelt einzelne Kegel bis zu 350 und 300 nm Höhe (links in Abb. 2b und 2c). Da die Nanoflüssigkeit [1, 12, 14] den Kristall bedeckt (das gilt auch für die seitlichen Flächen), kommt die Reaktion zum Stillstand, und der Kristall zerbricht nicht, auch nicht nach 25mal so starker Einwirkung von NO_2 wie in Abb. 2d. Somit ist gezeigt, daß zur Erzielung von Festphasenumwandlung und Kristallzerfall die Temperatur bis unter die eutektische gesenkt werden muß ($< 16^\circ\text{C}$ bei **15**), um die quantitative Reaktion zu erhalten. Die Phasenumbildung (Stufe 1) ist aus der Kristallpackung [15] ableitbar (Abb. 4). Die Tetrazinyleinheiten liegen weniger frei zutage als bei *rac*-3-Carboxyproxyl **12**, jedoch sind sie dank 5–6 Å breiter Oberflächen-Vertiefungen vom NO_2 erreichbar. Nach der Elektronenübertragung und der Oxidation von Nitrit zu Nitrat können die Ionen **17**, die nicht mehr ins Kristallgitter von **15** passen, wegen der in Abb. 4 erkennbaren verzahnenden Packung nur über die Oberfläche hinauswandern. Unter Volumenzunahme entstehen daher überall die erwarteten Vulkane, so lange, bis die Nanoverflüssigung knapp oberhalb der eutektischen Temperatur eintritt und die Reaktion zum Erliegen kommt.

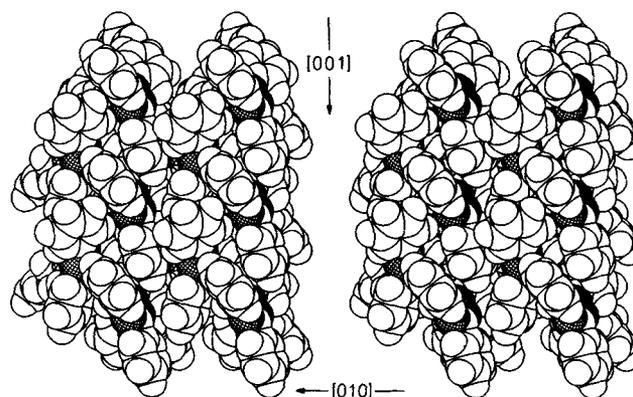
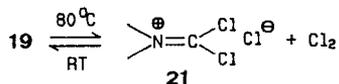
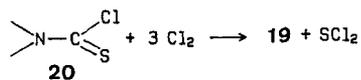
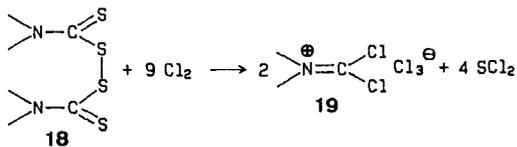


Abb. 4 Stereoskopische raumfüllende Darstellung der Packung von 1,3,5-Triphenylverdazyl (**15**) auf (100), die die Zugänglichkeit der Tetrazinyleinheiten und die Verzahnung der unterschiedlich orientierten Moleküle erkennen läßt; alle N mit Netz.

3 Gas/Festkörper-Chlorierungen

Die mechanistischen Erkenntnisse lassen sich zur Entwicklung weiterer Synthesen von Iminiumsalzen nutzen. Phosgendimethyliminiumchlorid (Viehe-Salz) **21** [16] kann durch Einwirkung von gasförmigem Chlor auf das Natrium- und Kaliumsalz der *N,N*-Dimethylthiocarbaminsäure bei erhöhter Temperatur erhalten werden, jedoch ist das Produkt bei diesen Synthesen mit NaCl bzw. KCl vermischt. Einfacher und bei Raumtemperatur gelingen Festkörperchlorierungen des Thiramdisulfids **18** und von Dimethylthiocarbamoylchlorid **20**. Wie bei der Reaktion in Lösung (Ausbeute 42% [17, 18]) erhält man das Viehe-Salz zunächst als Chloraddukt, das zudem das Produkt SCl₂ eingeschlossen enthält. Das Koppelprodukt SCl₂ und Chlor wird bei 80 °C im Vakuum abgedampft und für die destillative Trennung in eine Kühlfalle kondensiert. Danach liegt das mit 100% Ausbeute gewonnene Viehe-Salz **21** in reiner Form vor. Die Aufnahme von Chlor durch das Salz **21** [17, 18] war ursprünglich nicht beschrieben [16]. Wir konnten zeigen, daß die Chlor-Komplexierung zu **19** auch als Gas/Festkörper-Reaktion verläuft.

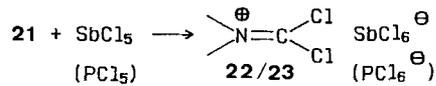


Die neuen Techniken der Gewinnung von Viehe-Salz sind den Lösungsreaktionen überlegen, weil das Koppelprodukt SCl₂ sowie Chlor ohne Lösungsmiteinsatz durch Verdampfung getrennt werden können und dank quantitativer Reaktion keine Kristallisation aus wasserfreien Lösungsmitteln erforderlich ist. Es entsteht also kein Abfall, und die Ökobilanz ist auch beim Energieaufwand viel günstiger.

4 Festkörperaktivierung von Viehe-Salz

Um die Reaktivität von Viehe-Salz **21** zu steigern, wurde sein Hexachloroantimonat hergestellt [18]. Es war daher von Interesse, ob sich das Anion von **21** durch Festkörper/Festkörper-Reaktion verändern läßt. Hierzu wurden SbCl₅ (bei -20 °C) und PCl₅ mit dem Viehe-Salz vermahlen. Es entstanden quantitativ die Salze **22**

bzw. **23** mit komplexem Anion und erhöhter Reaktionsbereitschaft.

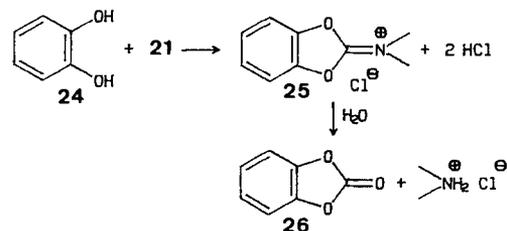


Wieder ist günstig, daß der Ausschluß von Feuchtigkeit ohne Lösungsmiteinsatz leichter zu erreichen ist. Zwar sind die komplexen Anionen (giftiger) Ballast, jedoch ist der neue Syntheseweg mit 100% Ausbeute für die Reagenzien **22** und **23** im Vergleich zu den Lösungsreaktionen ein Gewinn.

5 Festkörper/Festkörper-Reaktionen mit Viehe-Salz

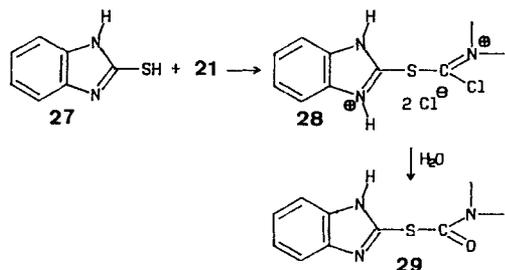
Besonders vielseitig sind Festkörper/Festkörper-Reaktionen, bei denen Kristalle von Phosgendimethyliminiumchlorid (**21**) und Kristalle von Molekülen mit acidem Wasserstoff bei Ausschluß von Feuchtigkeit und zum Teil bei tiefen Temperaturen zerrieben oder vermahlen werden. Einige nachfolgend aufgeführten Reaktionen zeigen das erweiterungsfähige synthetische Potential.

Kristallines Brenzcatechin (**24**) reagiert mit kristallinem Viehe-Salz (**21**) bei -20 °C zum äußerst hydrolyseempfindlichen festen Iminiumsalz **25**, das früher in CH₂Cl₂ mit 85% Ausbeute erhalten wurde [16].



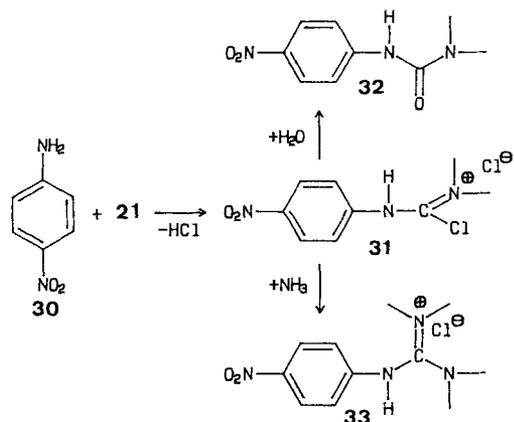
Beim Eintragen in Wasser erhält man quantitativ *o*-Phenylencarbonat **26**, was gleichzeitig die 100% Ausbeute an Iminiumsalz belegt. Das jetzt leicht erhältliche **25** erscheint als hochreaktives Reagenz für die Umsetzung mit gasförmigen und festen Nucleophilen oder Cycloadditionspartnern von Interesse. Bei der Festkörpersynthese von **25** wird Chlorwasserstoff-Gas freigesetzt. Zur Vermeidung gefährlichen Überdrucks läßt man den größten Teil davon kontrolliert ins Kältebad entweichen und neutralisiert es mit NaHCO₃. Für größere Ansätze sind Lösungen mit Mörsermühlen bei geeigneter Gasführung denkbar.

Die Festkörper/Festkörper-Reaktion von 2-Mercapto-benzimidazol (**27**) mit dem Iminiumsalz **21** führt quantitativ und ohne HCl-Freisetzung zum Bisiminiumsalz **28**. In Lösung wurde **28** mit 53% Ausbeute erhalten [19]. Die Reaktion von **28** mit Wasser ergibt quantitativ **29**. Die Einwirkung weiterer Nucleophile auf **28** läßt interessante Produkte erwarten.

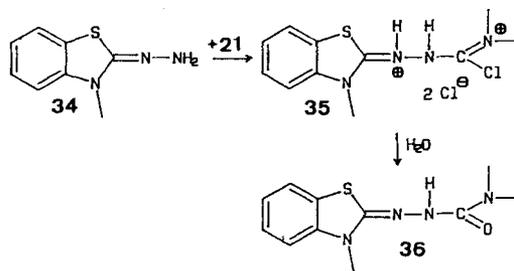


Die Reaktion von Viehe-Salz **21** mit Anilinen führt zu Chloramidinen bzw. nach deren Hydrolyse zu Harnstoffen. Durch Festkörper/Festkörper-Reaktion, bei der die Hydrolyseprobleme viel besser zu beherrschen sind, werden die Chloramidine als Salze abfallfrei und in reiner Form zugänglich. Diese können durch Umsetzung mit Nucleophilen in attraktive Folgeprodukte umgesetzt werden.

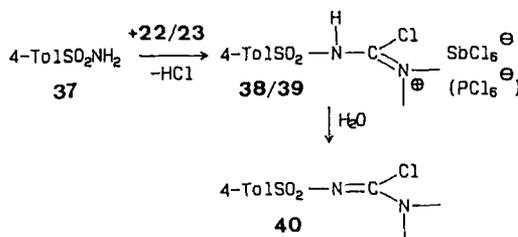
Das in zahlreichen Gas/Festkörper- und Festkörper/Festkörper-Reaktionen erprobte *p*-Nitroanilin **30** reagiert mit festem **21** innerhalb 1 Stunde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ quantitativ zu **31**. Für die entsprechende Reaktion in Lösung in Chlorbenzol (Ausb. 80,5%) waren dagegen bei $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 min und bei $132\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 h erforderlich [20]. Das Amidinsystem bindet bei der Festkörper-Reaktion den freigesetzten Chlorwasserstoff. Die Hydrolyse von **31** führt quantitativ zum bekannten Harnstoff **32**. Durch Einwirkung von gasförmigem NH₃ auf die hochreaktive Verbindung **31** läßt sich quantitativ das Guanidiniumchlorid **33** erhalten, das nach Sublimation von NH₄Cl rein erhalten wird.



Ähnlich glatt wie **30** reagiert kristallines *N*-Methylbenzthiazolon-2-hydranon (**34**) mit festem Iminiumsalz **21** zum doppelten Iminiumsalz **35**, das mit nucleophilen Reaktionspartnern reagiert, wie die quantitative Hydrolyse zum Dimethylsemicarbazon **36** zeigt.

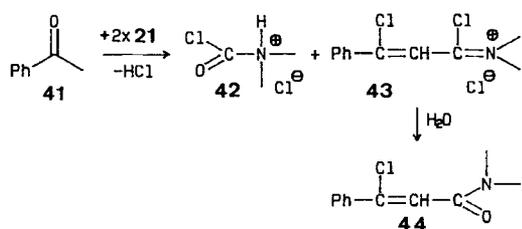


Grenzen der Festkörper/Festkörper-Reaktivität zeigen sich beim Versuch, *p*-Toluolsulfonamid (**37**) mit festem Viehe-Salz **21** umzusetzen. Obwohl die Reaktion in Chlorbenzol bei $80\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 76% Ausbeute gelingt [18], gibt es in der Kugelmühle bei Raumtemperatur und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ keinen Umsatz (Hydrolyseprobe). Da bei der Kugelmühlentechnik die dritte Reaktionsstufe (Kristallablösung und Kristallzerfall) laufend durch den Mahlvorgang erreicht wird, sind die Gründe für das Scheitern bei den Stufen 1 (Phasenumbildung) und/oder 2 (Phasenumwandlung) zu suchen. Diese beiden Reaktionsstufen lassen sich durch die mechanische Bearbeitung nicht oder kaum beeinflussen. Hier helfen modifizierte Kristalleigenschaften beim Einsatz großer komplexer Anionen wie in den Salzen **22** und **23** weiter, bei denen zudem die Reaktivität erhöht ist: Das Hexachloroantimonat **22** reagiert quantitativ und schnell zur Verbindung **38**. Aber schon das Hexachlorophosphat **23** erwies sich als weniger reaktiv: Nach 5 h Mahlen wurden nur 62% der Verbindung **39** erhalten. Wegen der großen Hydrolyseempfindlichkeit kann den Gründen nicht direkt nachgegangen werden. Wenn die komplexen Anionen im Produkt gebraucht werden, sind auch diese Festkörperreaktionen von Nutzen. Interessanterweise wird beim Waschen der Verbindungen **38** bzw. **39** mit Wasser das Chloramidin **40**, aber kein Harnstoffderivat isoliert.



Bei der Kondensation von Viehe-Salz **21** mit α -Methylenketonen wird stöchiometrisch Wasser freigesetzt

[16]. Dies führt zum Verbrauch von 1 Äquivalent **21** unter Bildung von **42** als Koppelprodukt. Wegen der interessanten Aufbausynthese können diese Umsetzungen dennoch wertvoll sein [21], vor allem wenn sie als Festkörper/Festkörper-Reaktionen quantitativ verlaufen. So reagiert Acetophenon **41** bei 0 °C in der Kugelmühle quantitativ zu einer festen Mischung aus **42** und **43** sowie HCl, und anschließend wird daraus das flüssige **44** durch Hydrolyse quantitativ erhalten, während die Lösungsreaktion nur 70% Ausbeute ergab [16]. Es erscheint lohnend, die vielfältigen Variationen dieses Reaktionstyps in der Festkörperchemie zu nutzen und zu erweitern.



6 Diskussion und Ausblick

Reaktionen von Iminiumsalzen sind nach wie vor von erheblicher Bedeutung, so zum Beispiel in der Wirkstoff-Forschung. Erst jüngst wurden durch Reaktion von Viehe-Salz **21** mit Aminoheterocyclen neue Antihistaminika (in Lösung) hergestellt [22]. Techniken zur Erzielung von 100% Ausbeute sind also auf jeden Fall von Interesse. Die Vorteile der Gas/Festkörper- [1, 2, 5, 10, 12] und Festkörper/Festkörper-Reaktionen [3] ließen sich in der Tat zur Darstellung und Reaktion zahlreicher Iminiumsalze nutzen. Dabei geht es nicht nur um die Einsparung von Lösungsmitteln, sondern auch um die Vermeidung flüssiger Phasen, so daß kristallgitterunterstützt 100% Ausbeute erreicht und somit Aufarbeitung durch Umkristallisation oder Chromatographie vermieden wird. Die bisherige Vernachlässigung dieser überaus umweltschonenden Reaktionstechniken beruhte auf dem (überholten) Postulat minimaler Atom- und Molekülbewegungen im Kristall, welches seit 1964 das Feld beherrschte [4]. Tatsächlich zeigten aber supermikroskopische Untersuchungen (insbesondere AFM und SNOM), daß weitreichende Molekülwanderungen für die Festkörper-Reaktivität notwendig sind, wenn die Moleküle wie üblich ihre Form verändern [1]. Neben der Wanderungsfähigkeit bei der Phasenumbildung (im Frühstadium) müssen für das Gelingen der "abfallfreien" Reaktionen eine Reihe weiterer Bedingungen erfüllt sein. So darf keine Oberflächenpassivierung auftreten [10], (Nano-)Flüssigkeiten sind durch

Kühlung unter die niedrigste eutektische Temperatur auszuschließen, die Festphasenumwandlung darf nicht behindert sein und soll zu kristallinem Produkt führen, weil amorphe Phasen eher Schwierigkeiten bei der Trennung vom Eduktkristall bereiten (diese Kristallablösung ist meist auch mit dessen Zerfall verbunden) und so die Bildung frischer Oberfläche verhindern. Diese Effekte lassen sich mit der AFM Methode erkennen. Vielfach können daraufhin Mißerfolge durch geeignete Maßnahmen vermieden werden [1, 2, 10]. Die Abb. 1 und 2 verdeutlichen diesen Sachverhalt bei der Protonierung von (*L*)-Histidin **10** (günstig) und der Bildung einer Azonium-Verbindung **17** (ungünstige Bedingungen).

Gas/Festkörper-Reaktionen schaffen sich frische Oberflächen laufend selbst. Wenn Gase freigesetzt werden, muß für Gasaustausch gesorgt werden. Wenn Wärme freigesetzt wird, muß diese mit einem Inertgasstrom abgeführt werden. Zur Mäßigung der Reaktionen wird man in der Regel grobe Kristalle und verdünnte Gase einsetzen. Feinvermahlung auf Korngrößen von unter 1 µm erzeugt häufig die Gefahr viel zu heftiger Reaktionen. Feinvermahlung ist zur Erzielung quantitativer Reaktion nur dann erforderlich, wenn die Festphasentrennung gestört ist [1, 2].

Ganz andere experimentelle Bedingungen erfordern die überaus vielseitigen Festkörper/Festkörper-Reaktionen. Hier muß nach jedem Kristallzerfall neuer Kontakt hergestellt werden. Einfaches Zerreiben der Eduktkristalle führt häufig zum Erfolg. Reaktionsvervollständigung beim Stehen [3] gelingt, wenn eine der Kristallsorten merklich flüchtig ist. Häufig erfolgreicher ist die Ultraschallbehandlung. Ganz besonders wirksam ist die Umsetzung der Kristalle in kühlbaren Kugelmühlen, weil dauernd neue Kristallkontakte wirkungsvoll hergestellt werden und weil ohne zusätzlichen Aufwand Feuchtigkeit ausgeschlossen wird. Diese letzte Eigenschaft war für das Gelingen der quantitativen Umsetzungen von Viehe-Salz **21** unverzichtbar. Die neue Arbeitsweise ist im Vergleich zu Flüssigreaktionen unter Feuchtigkeitsausschluß in trockenen Lösungsmitteln nicht nur weniger aufwendig, sie ist auch mit der Erreichung von 100% Ausbeute erfolgreicher als unvollständige oder uneinheitliche Lösungs- oder Schmelze-Reaktionen, die anschließend Kristallisation oder Chromatographie als Reinigungsschritte erfordern. Bei der Festkörpervariante reichen einfache Handschuhboxen oder Handschuh Taschen (Umfüllen, Dosieren unter Schutzgas) völlig aus. Die festen Produkte können direkt für Folgereaktionen mit Gasen (z.B. **33**), Festkörpern und Flüssigkeiten eingesetzt werden. Dies, sowie das einfachere Syntheseverfahren für Viehe-Salz **21**, dürfte der präparativen Iminiumsalzchemie [16, 22] neue Perspektiven eröffnen, auch weil der in Form von HCl mitgeschleppte Ballast vergleichsweise gering und ungiftig ist. Kugelmühlen unterschiedlicher Bauart und

Größe sind technisch ausgereift: Abfall kann entscheidend verringert oder vermieden werden.

Diese Arbeit wurde zum Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken der BASF AG für Chemikalienspenden und Frau Michaela Kramer für experimentelle Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Zur Versuchsdurchführung von Gas/Festkörper-Reaktionen siehe [1, 6, 9, 10, 12]. HCl, HBr und Cl₂ werden Druck-Kleinbehältern (lecture bottles) entnommen. Spektroskopische Techniken siehe [8]. Zu AFM-Untersuchungen und entsprechenden Abbildungen siehe [1, 12, 14, 23]. Die Schwingmühle Retsch MM2000 mit 10 ml Edelstahlmahlbecher und Edelstahlkugeln wurde bei Kühlung mit 25, ohne Kühlung mit 60 Hz betrieben. Zur Kühlung wurde der Mahlbecher durch eine Umlaufpumpe mit Kühlsole umspült, gegen die Teflon-dichtung wurde mit 50 Nm angezogen. Die Bereitung der Proben für die IR-Spektroskopie wurde unter Schutzgas in einer einfachen Handschuhbox vorgenommen (nur starke charakteristische IR Banden sind angegeben). Die acidimetrischen HCl-Bestimmungen wurden nach Auflösung der Probe in Wasser mit 0,01 *n*-NaOH gegen Phenolphthalein vorgenommen.

N-Aryliden-aryliminium Halogenide (3)

2 mmol des kristallinen aromatischen Imins werden bei RT in einem 100 ml Kolben mit 4,5 mmol HCl- oder HBr-Gas (1 bar) umgesetzt. Nach 4 h wird überschüssiges Gas abgepumpt, 30 min evakuiert und der quantitative Umsatz durch die Gewichtszunahme bestimmt (einige der Produkte schließen weitere Moleküle HX ein; Tab. 1).

Tab. 1 Schmelzpunkte, Lage der C=N⁺-Banden und HX Gehalt der dargestellten *N*-Aryliden-aryliminium Halogenide **3a–e**, **b'–e'**

	Ar	Ar'	X	F. (°C)	IR (cm ⁻¹)	HX- Anteil
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	189–190	1662	1,14
b	4-ClC ₆ H ₄	4-H ₃ CC ₆ H ₄	Cl	219–223	1659	1,26
b'	4-ClC ₆ H ₄	4-H ₃ CC ₆ H ₄	Br	248–249	1655	1,09
c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-H ₃ CC ₆ H ₄	Cl	212–214	1670	1,00
c'	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-H ₃ CC ₆ H ₄	Br	241–243	1663	0,98
d	4-HOC ₆ H ₄	4-H ₃ CC ₆ H ₄	Cl	252–253	1659	1,93
d'	4-HOC ₆ H ₄	4-H ₃ CC ₆ H ₄	Br	280–281	1658	1,94
e	3-H ₃ CO, 4-HOC ₆ H ₃	4-ClC ₆ H ₄	Cl	205–207	1652	2,02
e'	3-H ₃ CO, 4-HOC ₆ H ₃	4-ClC ₆ H ₄	Br	238–239	1650	2,05

Dichlormethylen-dimethyliminiumchlorid (Viehe-Salz) (**21**)

1,20 g (5,00 mmol) Tetramethylthiuramdisulfid (**18**) (*F.* 156 °C) werden in einem evakuierten 1 l Kolben mit 44,6 mmol Chlorgas (1 bar) umgesetzt. Nach 10 h ist sämtliches Chlor verbraucht. Man erhitzt 2 h auf 80 °C im Vakuum (0,1 Torr) und kondensiert das dabei freigegebene Cl₂ und SCl₂ in

eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Falle. Ausbeute 1,62 g (100 %) **21**; *F.* 182 °C; Lit. 190 °C [16]. – IR (Nujol): ν/cm⁻¹ = 1625 (C=N⁺).

1,24 g (10,0 mmol) *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid (**20**) (Aldrich, *F.* 42–44 °C) werden – wie oben angegeben – 10 h 44,6 mmol Chlorgas ausgesetzt. Das überschüssige Gas wird in eine Kühlfalle bei 77 K geleitet und der Rückstand wie oben von Cl₂ und SCl₂ befreit. Ausbeute 1,62 g (100%) **21**, *F.* 182 °C. Das feinkörnige Material ist sehr zerfließlich. Es kann nur bei Ausschluß von Feuchtigkeit gehandhabt werden. Zur Gehaltsbestimmung wird unter Schutzgas abgewogenes Salz **21** in Wasser gelöst und die entstandene HCl titriert.

C₃H₆Cl₃N Ber.: Cl 65,47
(162,45) Gef.: Cl 65,39.

Reaktion von Chlor mit Dichlormethylen-dimethyliminiumchlorid (Viehe-Salz) (**21**) zu seinem Trichlorid (**19**)

813 mg (5,00 mmol) **21** werden in einem 250-ml-Kolben mit 11,2 mmol Chlorgas (1 bar) versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird das überschüssige Gas abgesaugt. Die Auswaage an **19** beträgt 1,179 g, entsprechend einer Aufnahme von 5,17 mmol Cl₂. Das aufgenommene Chlor wird in 2 h bei 80 °C im Vakuum (0,01 Torr) vollständig wieder abgegeben.

C₃H₆Cl₃N Ber.: 30,39 (aktives Chlor)
(233,35) Gef.: 31,35 (iodometrisch).

Dichlormethylen-dimethyliminium-hexachloroantimonat (**22**)

598 mg (2,00 mmol) SbCl₅ (*F.* 2 °C) werden unter N₂ in den 10 ml Mahlbecher der Kugelmühle eingewogen. Man fügt die Kugeln hinzu, verschließt und kühlt das Gefäß 30 min auf –20 °C. Danach gibt man unter N₂-Atmosphäre 325 mg (2,00 mmol) auf –20 °C gekühltes Viehe-Salz **21** hinzu, verschließt den Mahlbecher, verbindet ihn sogleich mit dem Kühlsystem (–20 °C) und mahlt 1 h bei –20 °C. Man erhält 923 mg (100%) **22**, *F.* 282–284 °C, Lit.: 285–287 °C [18]. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1617 (C=N⁺); die charakteristische SbCl₅-Bande bei 400 cm⁻¹ ist vollständig verschwunden.

Dichlormethylen-dimethylaminium-hexachlorophosphat (**23**)

Unter N₂-Atmosphäre werden 416 mg (2,00 mmol) PCl₅ und 325 mg (2,00 mmol) Viehe-Salz **21** in die Kugelmühle eingewogen. Man mahlt 1 h bei RT und erhält 740 mg (100%) der Verbindung **23**, *F.* 191 °C. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1618 (C=N⁺); die charakteristische PCl₅-Bande bei 594 cm⁻¹ ist vollständig verschwunden.

2-Dimethyliminium-benzo-1,3-dioxol-chlorid (**25**)

550 mg (5,00 mmol) Brenzcatechin (**24**) und 815 mg (5,00 mmol) Viehe-Salz **21** werden bei –20 °C 1 h in der Kugelmühle gemahlen. Der größte Teil des entstandenen Chlorwasserstoffs entweicht durch die gegen ein Drehmoment von 50 Nm angezogene Teflondichtung in das Kältebad. Nach dem Öffnen werden Reste von HCl im Vakuum entfernt. Man erhält 998 mg (100%) **25**, *F.* 162 °C. – IR (Nujol, Ar): ν/cm⁻¹ = 1765, 1750 (C=N⁺). Zur Reinheitskontrolle werden 800 mg (4,01 mmol) der Verbindung **25** mit 10 ml Wasser übergossen

und 5 min gerührt. Nach Filtration, Waschen und Trocknen werden 545 mg (100%) *o*-Phenylencarbonat (**26**) mit *F.* 118 °C (Lit. 119–120 °C [24]) erhalten. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7,22 (symm. AA'BB').

Benzimidazol-2-thiyl-N,N-dimethyl-chlorcarbamoyliumchlorid-hydrochlorid (28) und *Benzimidazol-2-thiyl-N,N-dimethylformamid (29)*

750 mg (5,00 mmol) 2-Mercaptobenzimidazol (**27**) und 815 mg (5,00 mmol) Iminiumsals **21** werden 1 h bei RT vermahlen. Man erhält 1,565 g (100%) des Hydrochlorids **28**, *F.* 220 °C (Zers.). – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1698, 1620 (C=N⁺). 1,00 g (3,20 mmol) der Verbindung **28** werden mit 10 ml Wasser übergossen. Die entstehende Säure wird mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Man filtriert, trocknet und wäscht mit Wasser nach. 705 mg (100%) **29**, *F.* 194 °C; Lit. 195–196 °C [19].

C₁₀H₁₂Cl₃N₃S Ber.: Cl 34,02
(312,65) Gef.: Cl 33,85 (acidimetrisch).

N,N-Dimethyl-N'-p-nitrophenyl-chloramidin-hydrochlorid (31)

690 mg (5,00 mmol) *p*-Nitroanilin (**30**) und 815 mg (5,00 mmol) Viehe-Salz **21** werden 1 h bei –20 °C in der Kugelmühle vermahlen. Man erhält 1,321 g (100%) der Verbindung **31**, *F.* 264 °C. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1654 (C=N⁺).

C₉H₁₁Cl₂N₃O₂ Ber.: Cl 26,85
(264,11) Gef.: Cl 26,87 (acidimetrisch).

N,N-Dimethyl, N'-p-nitrophenylharnstoff (32)

400 mg (1,52 mmol) der Kristalle **31** werden mit 10 ml Wasser übergossen, die entstehende Säure mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Nach 10 min Rühren filtriert man, wäscht mit Wasser nach und trocknet. Man erhält 313 mg (99%) **32**, *F.* 221 °C, Lit. 221 °C [25].

N,N-Dimethyl-N'-(p-nitrophenyl)-guanidin-hydrochlorid (33)

400 mg (1,52 mmol) der Kristalle **31** werden in einem evakuierten 250-ml-Kolben mit 11,2 mmol NH₃ (1 bar) versetzt. Nach 1 h wird überschüssiges Gas in einen angeschlossenen Kolben kondensiert und das Koppelprodukt Ammoniumchlorid bei 80 °C im Vakuum (0,01 bar) aus dem Kristallgemisch heraussublimiert. Man erhält 370 mg (100%) des Amidiniumsalzes **33**, *F.* 183 °C, das mit NaOH in das freie Amidin, *F.* 141 °C (Lit. 142,5–143,5 °C [26]) umgewandelt werden kann. – IR (Hydrochlorid; KBr): ν/cm⁻¹ = 3483, 3363, 1664, 1591, 1495, 1336, 1305.

N,N-Dimethyl-N'-(N-methylbenzthiazolon-2-imino)-chloramidinium-chlorid-hydrochlorid (35)

895 mg (5,00 mmol) *N*-Methylbenzthiazolon-2-hydrason (**34**) und 815 mg (5,00 mmol) des Iminiumsals **21** werden 1 h bei RT in der Kugelmühle gemahlen. Man erhält 1,710 g (100%) **35**, *F.* 158 °C (Zers.). – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1599 (C=N⁺).

C₁₁H₁₅Cl₃N₄S Ber.: Cl 31,13
(341,69) Gef.: Cl 31,37 (acidimetrisch).

Hydrolyse der Verbindung 35 zu N,N-Dimethyl-N'-(N-methylbenzthiazolon-2-imino)-harnstoff (36)

1,00 g (2,93 mmol) **35** werden mit 10 ml Wasser übergossen. Die entstehende Säure wird nach 10 min Rühren mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert, das feste Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 725 mg (99%) der Verbindung **36**, *F.* 183 °C. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1653, 1623, 1479, 1339, 751. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7,37–7,19 (m, 2H); 7,04–6,84 (m, 2H); 6,56 (br. s, 1NH); 3,52 (s, 3H); 2,98 (s, 6H). – ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃/DMSO-D₆ = 7:3): δ/ppm = 173,26; 156,03; 139,37; 127,81; 125,20; 122,55; 121,93; 112,50; 36,23(2C); 34,08. – MS(Cl, Isobutan):

C₁₁H₁₅N₄OS Ber.: 251,1045 Gef.: 251,1054.

N,N-Dimethyl-N'-(p-toluolsulfonyl)-chloramidinium-hexachloroantimonat (38) (-hexachlorophosphat (39)) und *N,N-Dimethyl-N'-(p-toluolsulfonyl)-chloramidin (40)*

171 mg (1,00 mmol) *p*-Toluolsulfonamid (**37**) und 462 mg (1,00 mmol) **22** oder 371 mg (1,00 mmol) des Salzes **23** werden 1 h bzw. 5 h bei RT in der Kugelmühle gemahlen. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1620 (C=N⁺). Das feste Produkt wird mit 10 ml Wasser versetzt, filtriert, neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält 258 mg (99%) oder 162 mg (62%) **40**, *F.* 157 °C; Lit. 153–155 °C [27]. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1602 (C=O). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7,81(m, 2H); 7,27(m, 2H); 3,18(s, 6H); 2,41(m, 3H). – MS (70 eV, hochaufgelöst):

C₁₀H₁₃ClN₂O₂S Ber.: 260,0391 Gef.: 260,0391.

(1,3-Dichlor-3-phenylallyliden)-dimethyliminiumchlorid (43) und *3-Chlor-N,N-dimethyl-3-phenylacrylsäureamid (44)*

600 mg (5,00 mmol) Acetophenon (**41**) werden auf 0 °C gekühlt und zu 815 mg (5,00 mmol) Viehe-Salz **21** unter N₂-Atmosphäre in den auf 0 °C gekühlten Mahlbecher gegeben. Man mahlt 2 h bei 0 °C und erhält ein festes Reaktionsgemisch aus **42** und **43**. – IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 1698 (C=N⁺). Das Gemisch wird mit 50 ml Wasser übergossen und mit NaHCO₃ Lösung neutralisiert. Die abgeschiedene Flüssigkeit wird in CH₂Cl₂ gelöst, durch ein wasserundurchlässiges Hy-Filter (Schleicher & Schüll) vom Wasser getrennt und durch Vakuumdestillation vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1,035 g (99 %) **44** [16]. – IR (Film): ν/cm⁻¹ = 1623 (C=O).

Literatur

- [1] G. Kaupp, „Supermicroscopy in Supramolecular Chemistry: AFM, SNOM, and SXM“ in *Comprehensive Supramolecular Chemistry* Vol. 8, 381 mit 21 Farbtafeln, Hrsg.: J. E. D. Davies, Elsevier, Oxford 1996; G. Kaupp, *Chemie in unserer Zeit* **1997**, 31, 129
- [2] G. Kaupp, A. Kuse, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, im Druck
- [3] J. Schmeyers, F. Toda, J. Boy, G. Kaupp, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1998**, 989
- [4] G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2014
- [5] G. Kaupp, J. Schmeyers, M. Haak, T. Marquardt, A. Herrmann, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 276, 315
- [6] G. Kaupp, A. Herrmann, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 675;

- G. Kaupp, A. Herrmann, *Ultramicroscopy* **1998**, im Druck
- [7] A. Herrmann, G. Kaupp, T. Geue, U. Pietsch, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1997**, 293, 261
- [8] G. Kaupp, A. Herrmann, *J. prakt. Chem.* **1997**, 339, 256
- [9] G. Kaupp, D. Lübber, O. Sauerland, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1990**, 53, 109
- [10] G. Kaupp, U. Pogodda, J. Schmeyer, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2249
- [11] J. J. Madden, E. L. McGandy, N. C. Seemann, *Acta Cryst. B* **1972**, 28, 2377
- [12] G. Kaupp, J. Schmeyer, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5494
- [13] G. Kaupp, J. Boy, noch unveröffentlicht.
- [14] G. Kaupp, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1994**, 242, 153; G. Kaupp, *ibid.* **1994**, 252, 259; G. Kaupp, *J. Vac. Sci. Technol. B* **1994**, 12, 1952
- [15] D. E. Williams, *Acta Cryst. B* **1973**, 29, 96
- [16] H. G. Viehe, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 837
- [17] D. F. Mironova, N. I. Vykhrestyuk, V. P. Kukhar', *J. Org. Chem. USSR* **1994**, 20, 242; *Zh. Org. Khim.* **1984**, 20, 272
- [18] V. P. Kuchar, V. I. Pasternak, A. V. Kursanov, *J. Org. Chem. USSR* **1971**, 7, 2165; *Zh. Org. Khim.* **1971**, 7, 2084
- [19] S. Ram, D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Het. Chem.* **1985**, 22, 1269
- [20] H. G. Viehe, Z. Janousek, *Ger. Offen.* **1970**, 2,033,280, an BASF A.G.; *Chem. Abstr.* 1971, **74**, 72271
- [21] H. G. Viehe, Z. Janousek, M. A. Defrenne, *Ger. Offen.* **1972**, 2,126,865, an BASF A.G.; *Chem. Abstr.* **1973**, 78, 43072c
- [22] J. M. Quintela, C. Peinador, L. Botana, M. Estevez, R. Riguera, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1543
- [23] G. Kaupp, *GIT Fachz. Lab.* **1993**, 37, 284; englische Übersetzung im WWW bei <http://kaupp.chemie.uni-oldenburg.de>; G. Kaupp, *GIT Fachz. Lab.* **1993**, 37, 581; englische Übersetzung im WWW bei <http://kaupp.chemie.uni-oldenburg.de>; G. Kaupp, J. Schmeyer, U. Pogodda, M. Haak, T. Marquardt, M. Plagmann, *Thin Solid Films* **1995**, 264, 205
- [24] K. R. Fountain, M. Pierschbacher, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2039
- [25] C. W. van Hoogstraten, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1932**, 51, 414
- [26] H. J. Backer, H. D. Moed, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1947**, 66, 689
- [27] G. Himbert, W. Schwiekerath, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2105

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. G. Kaupp
Organische Chemie I
Universität Oldenburg
Postfach 2503
D-26111 Oldenburg