

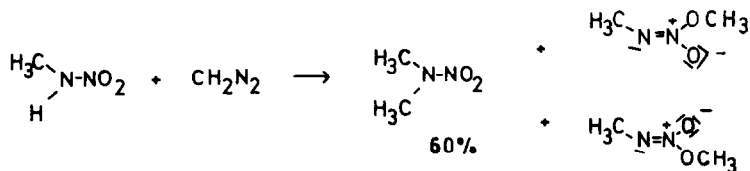
ZUR UMSETZUNG VON NITRAMINEN MIT BENZYLHALOGENIDEN *

B. Unterhalt und D. Thamer

Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn

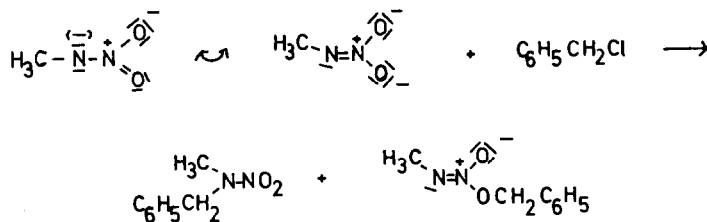
(Received in Germany 3 November 1971; received in UK for publication 23 November 1971)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Alkylierungen an primären Nitraminen, die z. B. beim Methylnitramin mit Diazomethan zu den im Schema 1 angegebenen Produkten geführt hatten¹⁾, galt unser besonderes Interesse der Benzylierungs-



Schema 1

Reaktion. Das mit Natriumäthylat dargestellte Nitramin-Salz wurde in äthanolischer Lösung mit Benzylchlorid zur Reaktion gebracht. Als Rohprodukt ließ sich protonenresonanzspektroskopisch ein Gemisch aus etwa 4 Teilen N-Benzyl- und 1 Teil O-Benzyl-Derivat nachweisen (Schema 2):



Schema 2

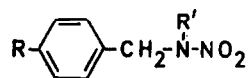
Durch fraktionierte Destillation konnte der O-Benzyl-Anteil (Sdp._{0,05} = 56°, n_D²⁰ = 1,5338) in 14-proz. Ausbeute vom unterhalb 20° erstarrenden N-Benzyl-Produkt sauber abgetrennt werden (Tab.). Ähnliche Verhältnisse ergaben sich

*) Nach einem Vortrag auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Kiel (29. 9. bis 3. 10. 1971)

beim Einsatz einiger substituierter Benzylhalogenide (Tab.), bei denen jedoch die Reindarstellung der O-Benzyl-Derivate wegen ihrer Zersetzlichkeit bisher nicht glückte.

T a b e l l e

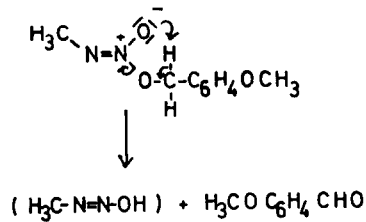
Umsetzungen von Nitramin-Natrium mit Benzylhalogeniden in Äthanol



Substanz	Schmp. (°C) (aus Äthanol)	Rohprodukt O:N-Alkylierung (NMR-spektroskop.)	Ausbeute (%)
R = H, R' = CH ₃	Sdp. _{0,05} = 94-96°	1 : 4	67
R = R' = CH ₃	Sdp. _{0,02} = 88-90°	1 : 4	62
R = CN, R' = CH ₃	60-61	1 : 5,5	75
R = CN, R' = C ₂ H ₅	65-66	1 : 2,5	48
R = Br, R' = CH ₃	70-71	1 : 7	86
R = Br, R' = C ₂ H ₅	Sdp. _{0,05} = 118-120°	1 : 2,5	60
R = NO ₂ , R' = CH ₃	72-73	1 : 7	87
R = NO ₂ , R' = C ₂ H ₅	60-61	1 : 3	45

Grundlegend anders verlief die Umsetzung unter den gleichen Bedingungen zwischen Methylnitramin und p-Methoxybenzylchlorid. Es konnte weder N- noch O-alkyliertes Produkt isoliert werden. Dafür wurden p-Methoxybenzyl-äthyläther - aus p-Methoxybenzylchlorid und Äthanol - und Anisaldehyd aufgefunden. Wir deuten die Entstehung des Aldehyds dahingehend, daß das intermediär gebildete O-Benzyl-Derivat nach Schema 3 zerfällt:

*) Bei der Überprüfung der in der Tabelle angegebenen Reaktionen konnte gleichfalls Aldehyd nachgewiesen werden.

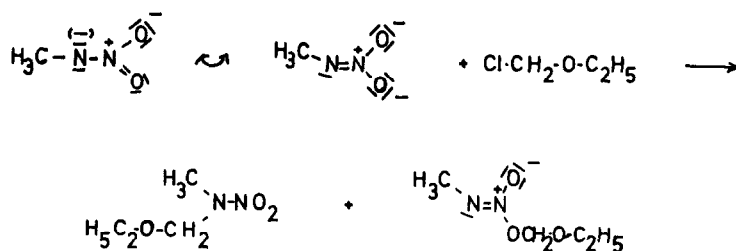


Schema 3

Eine Analogie findet diese Umlagerung in der Alkylierung sekundärer Nitro-Verbindungen und dem anschließenden Zerfall in Oxim und Aldehyd²⁾.

p-Methoxybenzylchlorid ist als phenyloger Chlormethyl-methyläther aufzufassen und sollte, ebenso wie das Nitramin-Natrium, in Äthanol wenigstens teilweise dissoziiert vorliegen. Das stabile Kation könnte dann trotz Abschirmung der Nitro-Sauerstoffe infolge Wasserstoffbrückenbildung mit dem Lösungsmittel diese auf Grund des Pearson-Konzepts³⁾ angreifen und in der o. a. Folge ab-reagieren oder aber mit dem Alkohol den Äther bilden. Eine Alkylierung am Stickstoff sollte stark benachteiligt sein.

Verwendet man nun ein aprotisches, möglichst apolares Lösungsmittel, so müßte die Ionenassoziat-Bildung mit dem Alkalikation am Sauerstoff des ambidenten Nitraminians begünstigt sein und damit der Angriff des wenig dissoziierten Benzylhalogenids am Stickstoff möglich werden. Während in Gegenwart von Benzol überhaupt keine Reaktion zu beobachten war, konnte in Acetonitril tatsächlich N-Methyl-N-p-methoxybenzyl-nitramin analysenrein gewonnen werden (Schmp. 66-67^o, 35% Ausbeute). Daneben lagen im Rohprodukt etwa 20% O-Alkyl-Produkt vor, die bei der Destillation zu Anisaldehyd zerfielen. In der Kühlfalle ließ sich Diazomethan über Benzoesäuremethylester nachweisen, wodurch Schema 3 bestätigt wird. Diese Ergebnisse veranlaßten uns weiterhin, Chlormethyl-äthyläther in Acetonitril mit beispielsweise Methylnitramin-Natrium umzusetzen - in Äthanol waren ähnliche Versuche erfolglos gewesen - . Dabei fiel ein 1:1-Gemisch aus O- und N-Alkyl-Produkt an, das durch fraktionierte Destillation an einer Vigreux-Kolonne getrennt werden konnte (Schema 4).



Schema 4

Sdp.₁₂ = 85-86°, n_D²⁰ = 1,4486

Sdp.₁₂ = 59-60°, n_D²⁰ = 1,4305

NMR-Spektr.: >N-CH₃ 3,33ppm (s)

=N-CH₃ 3,20ppm (s)

>N-CH₂-O- 5,13ppm (s)

-O-CH₂-O- 5,39ppm (s)

(a) (b)

(a) (b)

-O-CH₂-CH₃ a 3,57ppm (qu)
b 1,19ppm (tr)

-O-CH₂-CH₃ a 3,72ppm (qu)
b 1,19ppm (tr)

Über weitere Untersuchungen wird an anderer Stelle berichtet.

Dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Literatur:

- 1) A. H. Lamberton und H. M. Yusuf, J. chem. Soc. (C) 1969, 397
- 2) H. Metzger in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 10/4, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1968
- 3) R. G. Pearson, J. Amer. chem. Soc. 85, 3533 (1963)