

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 459–464 (1981)

Nitramine, 14. Mitt.¹⁾

Chlormethyl-alkylnitramine und ambidente Anionen

Bernard Unterhalt* und Felix Leiblein

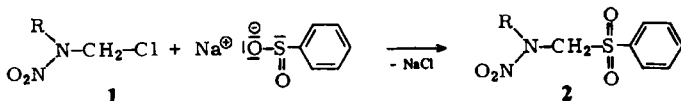
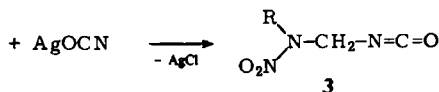
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 28. Juli 1980

Die Chlormethyl-alkylnitramine **1 a–c** wurden mit Silbercyanat, Silberthiocyanat und Natriumcyanid/Aceton zu den Isocyanatomethyl-alkylnitraminen **3 a–c**, den Isothiocyanatomethyl-alkylnitraminen **5 a–c** und zu den Cyanomethyl-alkylnitraminen **8 a–c** umgesetzt. **1c** bildete mit Kaliumthiocyanat in wasserfreiem Acetonitril das Thiocyanatomethyl-propylnitramin **7**, das sich in **5c** umlagerte, mit Natriumcyanid/Zinkchlorid das Isonitril **9**, das beim Erhitzen das Nitril **8c** ergab.

Nitramines, XIV: Alkyl(chloromethyl)nitramines and Ambident Anions

The alkyl(chloromethyl)nitramines **1 a–c** were reacted with silver cyanate, silver thiocyanate, and sodium cyanide/acetone to give the alkyl(isocyanatomethyl)nitramines **3 a–c**, the alkyl(isothiocyanatomethyl)nitramines **5 a–c**, and the alkyl(cyanomethyl)nitramines **8 a–c**. With potassium thiocyanate/anhydrous acetonitrile **1c** gave the (thiocyanatomethyl)propylnitramine **7**, which rearranged to **5c** on standing. With sodium cyanide/zinc chloride **1c** reacted to yield the isonitrile **9**, which lead to the nitrile **8c** on heating.

Wir fanden, daß die Chlormethyl-alkylnitramine **1 a–c** mit benzolsulfinsäurem Natrium in Benzol zu den Phenylsulfonylmethyl-alkylnitraminen **2 a–c** reagierten²⁾. Es schien wünschenswert herauszufinden, ob auch andere ambidente Anionen ein einheitliches Produkt liefern. So konnten wir beispielsweise bei der Umsetzung von **1 a–c** mit Silbercyanat in absol. Diethylether die thermodynamisch stabilen Isocyanate **3** als klare farblose, im Feinvakuum destillierbare Flüssigkeiten isolieren (Tab. 1) **3 a–c** zeigen im IR-Spektrum die charakteristische NCO-Valenzschwingung bei 2250–2260 cm⁻¹ (ν_{as}) und im ¹H-NMR-Spektrum das Methylenprotonen-Singulett gegen $\delta = 5,2$ ppm.

**a:** R = CH₃**b:** R = C₂H₅**c:** R = n-C₃H₇

Tab. 1: Isocyanatomethyl-alkylnitramine 3^{a)}

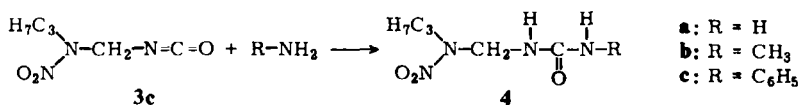
Nr.	R	n_D^{20}	Sdp. ° _{0,05}	Formel (MG)	Analysen		
					Ber.: Gef.:	C	H N
3a	CH ₃	1,4809	49–51	C ₃ H ₅ N ₃ O ₃ ^{b)} (131,1)	27,5	3,84	32,1
					27,7	3,72	32,3
3b	C ₂ H ₅	1,4715	51–52	C ₄ H ₇ N ₃ O ₃ ^{c)} (145,1)	33,1	4,86	29,0
					33,9	4,90	28,6
3c	n-C ₃ H ₇	1,4713	55–57	C ₅ H ₉ N ₃ O ₃ (159,1)			

a) Die Ausbeuten betragen 81–87 %.

b) Phenylharnstoff: Schmp. 135° (Ethanol), C₉H₁₂N₄O₃ (224,2) Ber.: C 48.2 H 5.39 N 25.0; Gef.: C 48.1 H 5.4 N 25.2.

c) Phenylharnstoff: Schmp. 136° (Ethanol), C₁₀H₁₄N₄O₃ (238,2) Ber.: C 50.4 H 5.92 N 23.5; Gef. C 50.4 H 5.93 N 23.5.

Da uns die Mikroanalysen von 3c wegen der Flüchtigkeit der Substanz beim Einwiegen nicht befriedigten, stellten wir die Harnstoffe 4 a–c dar, die als farblose Kristalle mit scharfen Schmelzpunkten und charakteristischen IR- und ¹H-NMR-Banden anfielen (Tab. 2).



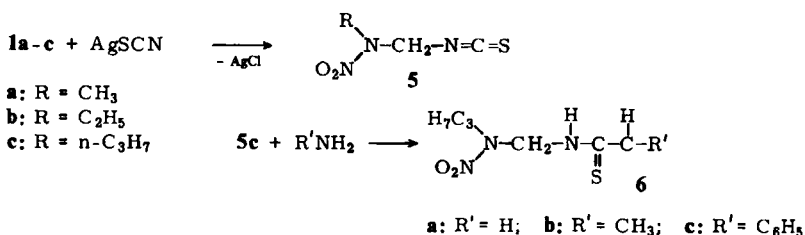
Tab. 2: Propylnitraminomethyl-harnstoffe 4

Nr.	R	Schmp. ° (LM)	Ausb. %	Formel ^{a)} (MG)	IR (KBr) cm ⁻¹
4a	H	84 (Benzol)	63	C ₅ H ₁₂ N ₄ O ₃ (176,2)	3450, 3340, 3200 (NH); 1665 (Amid I)
4b	CH ₃	82 (CCl ₄)	84	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ (190,2)	3360, 3300 (NH); 1635 (Amid I)
4c	C ₆ H ₅	125 (Ethanol)	79	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₃ (252,3)	3360, 3320 (NH); 1655 (Amid I)

a) 4a–c gaben zufriedenstellende Mikroanalysen: C[±] 0,3 %, H[±] 0,17 %, N[±] 0,3 %.

Ließen wir 1 a–c mit Silberthiocyanat in absol. Diethylether reagieren, so erhielten wir ausschließlich die Senföle 5 a–c als im Feinvakuum destillierbare gelbe Flüssigkeiten (Tab. 3), u. a. erkennbar an der breiten intensiven IR-Absorptionsbande gegen 2030 cm⁻¹ und an

der Lage der Methylenprotonen im ^1H -NMR-Spektrum gegen $\delta = 5.45$ ppm. **5c** wurde in die Thioharnstoffe **6a–c** übergeführt (Tab. 4).



Tab. 3: Isothiocyanatomethyl-alkylnitramine **5**

Nr.	R	n_D^{20}	Sdp. ° _{0,05}	Ausb. %	Formel (MG)	Analysen		
						Ber.: Gef.: C	H	N
5a	CH ₃	1,5643	68–70	85	C ₃ H ₅ N ₃ O ₂ S (147,2)	24,5	3,42	28,6
						24,5	3,34	29,1
5b	C ₂ H ₅	1,5521	70	97	C ₄ H ₇ N ₃ O ₂ S (161,2)	29,8	4,38	26,1
						30,3	4,37	26,2
5c	n-C ₃ H ₇	1,5392	70–72	81	C ₅ H ₉ N ₃ O ₂ S (175,2)	34,3	5,18	24,0
						34,4	5,18	23,3

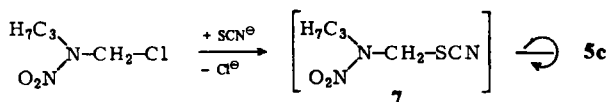
Tab. 4: Propylnitraminomethyl-thioharnstoffe **6**

Nr.	R	Schmp. ° (LM)	Ausb. (%)	Formel ^{a)} (MG)	IR (KBr) cm ⁻¹
6a	H	95 (Ethanol 70 %)	55	C ₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ S (192,2)	3380, 3300, 3180 (NH); 1150 (Amid I)
6b	CH ₃	55 (CCl ₄)	70	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S (206,3)	3310 (NH); 1170 (Amid I)
6c	C ₆ H ₅	99 (CCl ₄)	46	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ S (268,3)	3400, 3175 (NH); 1160 (Amid I)

a) **6a–c** gaben zufriedenstellende Mikroanalysen: C $\pm$ 0,4 %, H $\pm$ 0,3 %, N $\pm$ 0,3 %, S $\pm$ 0,4 %.

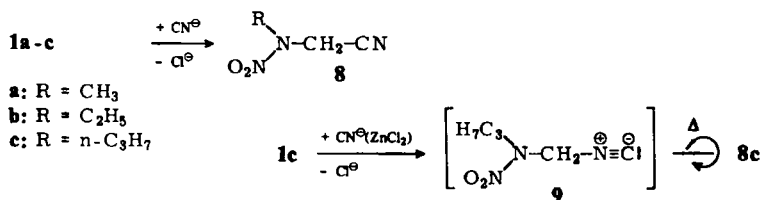
Lösen wir jedoch **1a–c** in wasserfreiem Acetonitril und fügten bei 0° Kaliumthiocyanat hinzu, so entstand mit **1c** das bei Raumtemp. nur kurze Zeit beständige Thiocyanatomethyl-propylnitramin **7** als klare farblose Flüssigkeit, die schon während der IR- und ^1H -NMR-Messungen merklich in das stabilere **5c** überging. Die Umlagerung war

IR-spektroskopisch an der Abnahme der scharfen CN-Valenzschwingungsbande bei 2160 cm^{-1} und an der Zunahme der breiten NCS-Bande bei 2030 cm^{-1} zu erkennen sowie visuell an dem Übergang von Farblos nach Gelb zu verfolgen. Die beiden anderen Thiocyanate verfärbten sich schon beim Aufarbeiten und waren nicht als solche zu fassen.



Schwierigkeiten bereiteten zunächst die Umsetzungen von **1 a–c** mit Cyanid-Ionen. Während Ansätze mit Silber-, Kalium- und Natriumcyanid in Benzol, Diethylether, Aceton, Acetonitril und Dimethylsulfoxid ergebnislos verliefen, gelang die Reaktion mit Natriumcyanid in trockenem Aceton nach dem Zusatz katalytischer Mengen Kaliumiodid. Die Nitrile **8 a–c** sind klare farblose, im Feinvakuum destillierbare Flüssigkeiten, die sich unter Lichteinwirkung relativ schnell dunkelbraun färben (Tab. 5). In den IR-Spektren ist die CN-Valenzschwingung bei 2250 cm^{-1} nur schwach angedeutet, die Methylenprotonen kommen im ^1H -NMR-Spektrum zwischen $\delta = 4,63$ ppm und $\delta = 4,70$ ppm zur Resonanz.

8c überführten wir durch Hydrolyse in Eisessig/konz. Salzsäure in die zugehörige Säure vom Schmp. 69° [aus Wasser; $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (162,2), Ber.: C 37,0 H 6,22 N 17,3; Gef.: C 37,1 H 6,63 N 17,3] und mit Diazomethan in Tetrahydrofuran in deren Methylester vom Sdp._{0,05} 70–71° [$n_D^{20} = 1,4617$; $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (176,2), Ber.: C 40,9 H 6,87 N 15,9; Gef.: C 40,8 H 6,90 N 15,8].



Tab. 5: Cyanomethyl-alkylnitramine **8**

Nr.	R	Sdp. ^o _{0,05}	Ausb. (%)	Formel (MG)	Analysen		
					Ber.: Gef.:	C	H
8a	CH ₃	80–82	64	C ₃ H ₅ N ₃ O ₂ (115,1)	31,3	4,38	36,5
					31,8	4,49	37,0
8b	C ₂ H ₅	73–74	53	C ₄ H ₇ N ₃ O ₂ (129,1)	37,2	5,46	32,5
					37,3	5,54	32,8
8c	n–C ₃ H ₇	71–72	52	C ₅ H ₉ N ₃ O ₂ (143,2)	42,0	6,34	29,4
					41,9	6,41	28,9

Die Darstellung des Isonitrils **9** aus **1c** glückte ebenfalls, während wir bei **1a** und **1b** nur die Nitrile **8a** und **8b** faßten. Wir mußten allerdings exakt 0,001 mol Zn(II)-chlorid pro 0.01 mol **1c** in 100 ml wasserfreiem Acetonitril einsetzen. Größere Anteile an Katalysator unterdrückten die Reaktion, kleinere Anteile ergaben Gemische aus **8c** und **9**. Das Isonitril **9** ist eine bei Raumtemp. stabile braunschwarze, übelriechende Flüssigkeit, die beim Destillieren spontan **8c** ergibt und sich somit einer weiteren Reinigung entzieht. Die NC-Valenzschwingung erscheint im IR-Spektrum bei 2140 cm^{-1} , die Methylengruppe ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gegenüber der der Nitrile nach tiefem Feld verschoben und liegt bei $\delta = 5.30\text{ ppm}$.

Experimenteller Teil

Geräte: NMR-Spektrometer Varian XL 100, A 60 A u. T 60 (TMS als int. Stand., 40°); IR-Spektrometer Perkin Elmer 257; Linström-App. (unkorr.); 185 CHN-Autoanalyser „Hewlett-Packard“, CH-Analysator „Salzer“.

Darstellung der Isocyanatomethyl-alkylnitramine 3 a-c und Isothiocyanatomethyl-alkylnitramine 5 a-c

Allgemeine Vorschrift:

Zu einer Suspension von 4,5 g Silbercyanat bzw. 5,0 g Silberthiocyanat in 30 ml absol. Diethylether tropft man unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluß die Lösung von 0,02 mol Chlormethyl-alkylnitramin **1** in 20 ml Diethylether hinzu. Man rührt 12 Std. weiter, filtriert ab, wäscht mit Diethylether, engt ein und destilliert den Rückstand i. Feinvak. (s. Tab. 1 + 3).

Darstellung der Propylnitraminomethyl-harnstoffe 4 a-c und der Propylnitraminomethyl-thioharnstoffe 6 a-c

Allgemeine Vorschrift:

In eine Lösung von 3,2 g Isocyanatomethyl-n-propylnitramin **3c** bzw. 3,5 g Isothiocyanatomethyl-n-propylnitramin **5c** in 20 ml absol. Diethylether wird trockenes Ammoniak- bzw. Methylamin bis zur Sättigung eingeleitet und der ausgefallene Harnstoff (Thioharnstoff) umkristallisiert. **4c** bzw. **6c** erhält man durch 12stdg. Erhitzen von 0,02 mol **3c** bzw. **5c** mit 2,8 g frisch destill. Anilin in 10 ml Diethylether (s. Tab. 2 + 4).

Thiocyanatomethyl-n-propylnitramin (7)

Eine Mischung von 3,1 g Chlormethyl-n-propylnitramin **1c** und 2,0 g Kaliumthiocyanat wird in 100 ml wasserfreiem Acetonitril 12 Std. bei 0° gerührt, auf Eis gegossen, in der Kälte mit Diethylether extrahiert, getrocknet, eingengt und unter flüssigem Stickstoff aufbewahrt (70 % Ausb.).

Cyanomethyl-alkylnitramine 8 a-c

0,1 mol der Chlormethyl-alkylnitramine **1 a-c** werden mit 7,5 g Natriumcyanid und 0,75 g Natriumiodid in 200 ml absol. Aceton 3 Std. gerührt, in Wasser eingetragen, mit Diethylether extrahiert, getrocknet und i. Feinvak. destilliert (s. Tab. 5).

Isocyanomethyl-n-propylnitramin (9)

1,5 g **1c** werden mit 1,0 g Natriumcyanid und 0,14 g Zinkchlorid 12 Std. in 100 ml absol. Acetonitril gerührt. Man gießt in Wasser ein, ethert aus, trocknet und entfernt das Lösungsmittel (65 % Ausb.).

Literatur

- 1 Dissertation F. Leiblein, Marburg 1977. Als 13. Mitt. soll gelten: B. Unterhalt und F. Leiblein, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 159 (1979); 12. Mitt. B. Unterhalt und F. Leiblein, Synthesis 1978, 700.
- 2 B. Unterhalt und F. Leiblein, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 879 (1978).

[Ph 302]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 464–470 (1981)

Synthese und reaktives Verhalten von 3-Aminochinolin

Beate Schönen und Felix Zymalkowski*)**)

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
 Eingegangen am 1. August 1980

3-Aminochinolin (**3**) entsteht in guter Ausbeute durch Umsetzung von 3-Bromchinolin mit Ammoniak. Die Substitution von **3** gelingt durch Einwirkung von Alkylhalogeniden auf sein Natriumsalz oder durch reduktive Alkylierung mit aromatischen und aliphatischen Ketonen. Acetophenon-Mannichbasen werden durch **3** umaminiert. Mit Methyl-vinyl-keton und Acrylnitril bildet **3** keine Additionsprodukte. Addition an Phenylglycidsäurederivate führt zur Bildung entsprechender Derivate des β -Phenyl-isoserins.

Synthesis and Chemical Properties of 3-Aminoquinoline

Reaction of 3-bromoquinoline with ammonia gives 3-aminoquinoline (**3**) in good yield. Substitution of **3** is possible by treating the sodium salt of **3** with alkyl halides or by reductive alkylation with aromatic and aliphatic ketones. Amine exchange occurs by reaction of acetophenone Mannich bases with **3**. Methyl vinyl ketone and acrylonitrile give no addition compounds with **3**. Derivatives of *trans*-3-phenylglycidic acid react with **3** to give derivatives of β -phenylisoserine.

Wir berichteten vor einiger Zeit, daß Verbindg. **1** eine beachtliche Hemmwirkung bei Plasmodium berghei zeigt¹⁾. Bisher ist es uns nicht gelungen, durch Abwandlung der Grundstruktur, bei der Chinolin in 3-Stellung über ein Kohlenstoffatom mit einem Stickstoff-haltigen Rest verknüpft ist, eine Wirkungsverbesserung zu erreichen¹⁾²⁾. Wir haben uns deshalb bei unserer Suche nach weiteren potentiellen Antiplasmodika nunmehr basisch substituierten 3-Aminochinolininen mit Seitenketten vom Typ der Novaldiaminbase **2** zugewendet.

