

- 3a Merck & Co., Inc. (Erf. E.J. Cragoe, Jr. und J.J. Baldwin), Franz. Pat. 1545601 (15.11.1968); C.A. 71, 91305h (1969).  
3b Merck & Co., Inc. (Erf. E.J. Cragoe, Jr.) US-Pat. 3478085 (11.11.1969); C.A. 72, 55015a (1970).  
4 Ph. Eur. Bd. III, S. 160, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt 1978.

[Ph 587]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 358–363 (1983)

Nitramine, 15. Mitt.<sup>1)</sup>

## Zur Benzylierung von Alkylnitraminen

Bernard Unterhalt<sup>\*)+)</sup> und Felix Leiblein

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn  
Eingegangen am 25. März 1982

---

Die ambidenten Natriumsalze von *n*-Propyl-, Isopropyl- und tert. Butylnitramin **3–5** werden mit den Benzylbromiden **6a–d** in unterschiedlichen Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Die Alkylbenzylnitramine **7–9** sind zu isolieren, die *O*-Benzyl-Derivate zerfallen in Diazoalkane und Aldehyde.

### Nitramines, XV: Benzylation of Alkylnitramines

The ambident sodium salts of *n*-propyl-, isopropyl and tert. butylnitramine **3–5** are reacted with the benzyl bromides **6a–d** in various solvents. The alkyl(benzyl)nitramines **7–9** can be isolated, whereas the *O*-benzyl derivatives decompose to diazoalkanes and aldehydes.

---

Vor einiger Zeit setzten wir Methylnitramin-Natrium (**1**) und Ethylnitramin-Natrium (**2**) mit (substituierten) Benzylchloriden um. Im Lösungsmittel Ethanol fanden wir sowohl Benzylalkylnitramine **I** als auch 1-Alkyl-2-benzyloxy-diazen-2-oxide **II** bzw. deren Spaltprodukte (Schema 1)<sup>2)</sup>.

Bei diesen Versuchen fiel uns auf, daß beim Einsatz von Ethylnitramin-Natrium (**2**) anstelle von **1** in einigen Fällen die *O*-Benzylierung zu **II** auf Kosten der *N*-Benzylierung zu **I** zunahm. Außerdem stellten wir fest, daß mit 4-Methoxybenzylchlorid in Ethanol kein Nitramin **I** (R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>) entstand, im Lösungsmittel Acetonitril jedoch immerhin 35% **I** (R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>) gebildet wurden.

---

<sup>\*)</sup> Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster



Tab. 1: Benzyl-*n*-propylnitramine **7a-d**

Nr.	R	Sdp <sub>0,05</sub> <sup>o</sup>	Ausb. %	Formel (MG)	Analysen		
					Ber.: C	H	N
7a	H	116–117	87	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (194,2)	61,8	7,27	14,4
					Gef.: 62,1	7,22	14,7
7b	CH <sub>3</sub>	106–107	83	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (208,3)	63,4	7,74	13,5
					Gef.: 63,6	7,87	13,4
7c	CN	157–159	78	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (219,2)	60,3	5,98	19,2
					Gef.: 60,2	5,92	19,0
7d	Br	120–121	81	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (273,1)	44,0	4,80	10,3
					Gef.: 44,5	4,97	10,0

In Acetonitril verlief die Reaktion anders. Neben **7a-d** wurden zu etwa 30% die thermolabilen *O*-Isomere (Schema 1, R = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) gebildet, welche bei der Destillation in Aldehyde und Diazopropan, nachgewiesen als Benzoesäurepropylester, zerfielen<sup>†)</sup>. Das *N/O*-Benzilyierungsverhältnis ist aus den Integralen der Benzylprotonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Rohprodukte abzulesen (>N-CH<sub>2</sub>-: δ = 4,90-5,03 ppm; -OCH<sub>2</sub>-: δ = 5,25-5,38 ppm).

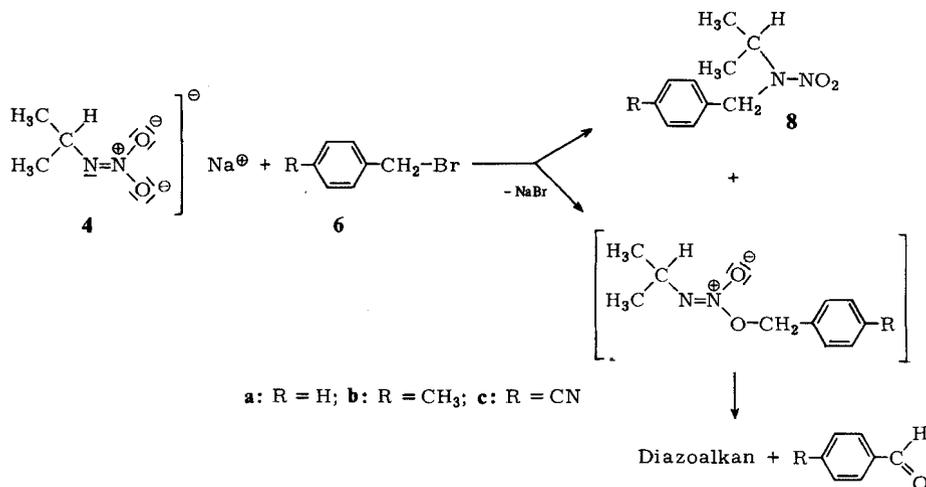
Im protonischen Lösungsmittel Ethanol nahm die Ausbeute an *O*-Benzylprodukt erwartungsgemäß zu: das *N/O*-Benzilyierungsverhältnis lag nun zwischen 1,4:1 und 1,8:1. Es gelang auch, aus **3** und 4-Methoxybenzylbromid 4-Methoxybenzyl-*n*-propylnitramin vom Sdp<sub>0,05</sub>: 126-129° in 46proz. Ausbeute darzustellen:

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (224,3), Ber.: C 58,9 H 7,19 N 12,5; Gef. C 59,4 H 7,15, N 12,4<sup>2)</sup>.

## 2. Benzilyierung von Isopropylnitramin-Natrium (**4**)

Beim Einsatz von Isopropylnitramin-Natrium (**4**) zeigte sich zunächst, daß die vollständige Umsetzung erst nach 18 Std. und nicht bereits nach 5 Std. eingetreten war. Am Produktverhältnis änderte sich in dieser Zeit nichts. Arbeiteten wir in den dipolar aprotonischen Lösungsmitteln DMSO, DMF, HMPT, so konnten wir etwa gleiche Teile an den Nitraminen **8a-c** und an Aldehyden nachweisen, die Diazenoxide hatten sich also völlig zersetzt. Durch SC an neutralem Aluminiumoxid mit Trichlormethan als Elutionsmittel waren die Nitramine **8a-c** von den Aldehyden zu trennen. Sie wurden durch Hochvakuumdest. gereinigt und erstarrten in der Vorlage kristallin (Tab. 2).

<sup>†)</sup> *n*-Propylnitramin-Lithium ergab bis zu 85% Nitramin, *n*-Propyl-Kalium verhielt sich wie das Natriumsalz.



**Tab. 2:** Benzylisopropylnitramine **8a-c**

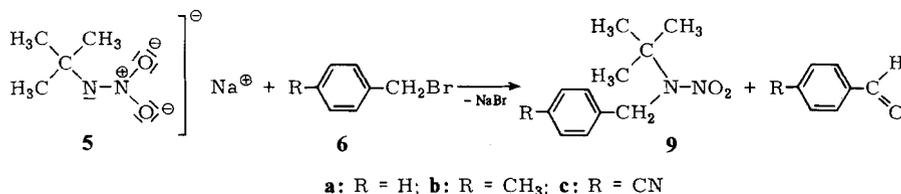
Nr.	R	Sdp.-0,05	Schmp.°	Ausb. %	Formel (MG)	Analysen		
						Ber.: C	H	N
<b>8a</b>	H	148–150	41–42	47	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (194,3)	61,8	7,27	14,4
						Gef.: 61,7	7,32	14,5
<b>8b</b>	CH <sub>3</sub>	144–146	44–45	48	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (208,3)	63,4	7,74	13,5
						Gef.: 63,6	7,85	13,5
<b>8c</b>	CN	158–163	46–47	48	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (219,2)	60,3	5,98	19,2
						Gef.: 60,2	5,99	19,4

Acetonitril zeigte auch bei diesen Umsetzungen ein abweichendes Verhalten. So konnten wir mit Benzylbromid (**6a**) sowie mit 4-Methylbenzylbromid (**6b**) <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nur 30 % **8a** und **8b** neben je 35 % Aldehyd und Diazenoxid nachweisen, mit 4-Cyanbenzylbromid (**6c**) entstanden 28 % Nitramin **8c** und sogar 72 % Cyanbenzaldehyd. Diazenoxid war nicht mehr aufzufinden.

In ethanolischer Lösung beobachteten wir Konkurrenzreaktionen. Während **4** mit **6a** erwartungsgemäß reagierte und 40 % Nitramin **8a** neben etwa 60 % Diazenoxid und Spuren Benzaldehyd lieferte, kam es mit **6b** und **6c** zur Ausbildung von Benzylethern und Acetalen. Der Anteil an Nitramin sank auf 15 % **8b** ab, derjenige an **8c** lag wie in Acetonitril gegen 30 %. Die Trennung der Produkte erfolgte durch Destillation über eine Ringspaltkolonne.

### 3. Benzylierung von tert. Butylnitramin-Natrium (5)

Bei der Verwendung von tert. Butylnitramin-Natrium (5) mußten wir bis zur vollständigen Umsetzung sogar 24 Std. erhitzen. In den dipolar aprotonischen Lösungsmitteln DMSO, DMF und HMPT konnten wir mit **6a-c** nur noch etwa 20 % der Nitramine **9a-c** neben 80 % Aldehyd gewinnen. Die Trennung erfolgte durch SC an neutralem Aluminiumoxid mit Trichlormethan als Elutionsmittel, die Nitramine **9a-c** wurden aus 90proz. Ethanol umkristallisiert (Tab. 3).



Tab. 3: Benzyl-tert.butylnitramine **9a-c**

Nr.	R	Schmp. <sup>o</sup>	Ausb. %	Formel(MG)	Analysen		
					Ber.: Gef.:	C	H
<b>9a</b>	H	68–69	18	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (208,3)	63,4	7,74	13,5
					63,6	7,84	13,3
<b>9b</b>	CH <sub>3</sub>	73–74	20	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (222,3)	64,8	8,16	12,6
					64,7	8,21	12,5
<b>9c</b>	CN	82–84	18	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (233,3)	61,8	6,48	18,0
					61,5	6,52	18,0

In Acetonitril wich die Reaktion wieder leicht ab: wir fanden 15 % **9a-c** neben 85 % Aldehyd und Spuren Diazenoxid.

In ethanolischer Lösung verliefen die Umsetzungen von tert. Butylnitramin-Natrium (5) ähnlich wie die von Isopropylnitramin-Natrium (4). Benzylbromid (**6a**) ergab 30 % Nitramin **9a** und 70 % Benzaldehyd. 4-Methylbenzylbromid (**6b**) lieferte 10 % **9b** neben 60 % 4-Methylbenzaldehyd-diethylacetal und 30 % Benzylether. 4-Cyanbenzylbromid (**6c**) schließlich reagierte zu 10 % **9c**, 70 % Acetal und 20 % Benzylether.

#### Zusammenfassende Betrachtung

Die Benzylierungen an den ambidenten Nitraminsalzen **3–5** lassen sich in Abhängigkeit vom Lösungsmittel in drei Gruppen gliedern:

1. In DMSO, DMF und HMPT weicht beim Übergang von n-Propylnitramin-Natrium (**3**) zum tert. Butylnitramin-Natrium (**5**) aus überwiegend sterischen Gründen die reine N-Benzylierung der immer stärker in den Vordergrund tretenden O-Benzylierung.

2. In Acetonitril entsteht mit n-Propylnitramin-Natrium (**3**) bereits zu einem Drittel das O-Benzyl-Derivat; durch Vergrößerung des Restes fällt der N-Benzylanteil bis auf 15 % ab.

3. Ethanol verhält sich ähnlich wie Acetonitril, nur daß es seinerseits in das Reaktionsgeschehen eingreift und Acetale sowie Benzylether bildet.

In Analogie zu Beobachtungen an einer großen Zahl von Alkylierungsreaktionen ambidenter Anionen in dipolar aprotonischen Lösungsmitteln sollte **3** selektiv am Sauerstoff reagieren. Dies steht im Widerspruch zu den experimentellen Resultaten an **3**, die jedoch ihrerseits übereinstimmen mit der Berechnung des Polaritätsindex P in ambifunktionellen Anionen. Gompper und Mitarb.<sup>3)</sup> definieren P als Quotient der Ladungsdichte l der reaktiven Zentren X und Y:  $P = \frac{l_X}{l_Y}$ . Ist der Wert P groß, so verstärkt sich die Ladungskontrolle, und das Elektrophil greift am Zentrum der größeren Ladungsdichte (X) an. Nimmt P ab, so ist der Angriff am Zentrum der geringeren Ladungsdichte (Y) begünstigt.

Aus HMO-Betrachtungen der Ladungsdichte an den reaktiven Zentren ergibt sich u. a. für Nitroalkan-Anionen  $P = \frac{l_O}{l_C} = 21,8$ , für Nitramin-Anionen  $P = \frac{l_O}{l_N} = 1,85^3)$ . Danach sollte bei Nitroalkan-Anionen die Substitution bevorzugt am Sauerstoff stattfinden, bei Nitramin-Anionen jedoch am Stickstoff, was wir auch für **3** finden. Vorsicht geboten vor der strikten Anwendung dieses „Allopolarisierung“ genannten Prinzips ist u. E. allerdings bei **4** und **5**, weil in diesen Fällen die Substituenten das Zentrum Y abschirmen und aus diesem Grunde schon den Angriff am Sauerstoff begünstigen.

### Experimenteller Teil

*Geräte:* NMR-Spektrometer Varian T 60 und XL 100 (TMS als int. Stand, 40°, in CDCl<sub>3</sub>); 185 CHN-Autoanalyser Hewlett-Packard, CH-Analysator n. Salzer, Schmp. n. Linström (unkorr.), sorgfältig getrocknete Glasapparaturen.

*Ansätze:* 50 ml getrocknetes und frisch dest. Lösungsmittel – 0,02 mol der Edukte – Temp. 80° – Reaktionsdauer (s.1.–3.). Die Nitramine werden nach der Oxamid-Methode (n-Propylnitramin) bzw. nach der Carbamat-Methode in 80–95proz. Ausb. gewonnen<sup>4)</sup>.

*Allg. Vorschrift:* 0,02 mol Alkylnitramin-Natrium werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 40 ml des entsprechenden Lösungsmittels gelöst und tropfenweise mit 0,02 mol des (subst.) Benzylbromids in 10 ml Lösungsmittel versetzt. Man erhitzt auf 80° (5 bzw. 18 bzw. 24 Std.), läßt erkalten, gießt auf Eis, extrahiert mit Ether, trocknet über Calciumchlorid, entfernt den Ether, untersucht das Rohprodukt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch und destilliert (Tab. 1–3). Bei Verwendung von **4** und **5** wird vor der Destillation auf eine Säule mit neutralem Aluminiumoxid gegeben und mit Trichlormethan eluiert, um die Nitramine **8** und **9** von den Aldehyden zu trennen.

### Literatur

14. Mitt.: B. Unterhalt und F. Leiblein, Arch.Pharm. (Weinheim) 314, 459 (1981).
- B. Unterhalt und D. Thamer, Tetrahedron Lett. 1971, 4905.
- R. Gompper und H.-U. Wagner, Angew.Chem. 88, 389 (1976).
- A. L. Fridman et al., Russ.Chem.Rev. 38, 640 (1969), dort weitere Hinweise.

[Ph 588]