

J. Schnekenburger u. R. Kaufmann¹⁾

Zur Kenntnis instabiler Hexaminiumsalze

2. Mitt.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 8. Juli 1970)

Der Abbau quartärer Hexaminiumsalze **1** in Chloroform bei Gegenwart kleiner Mengen Wasser oder in niederen Alkoholen führt z. T. stöchiometrisch zu Aldehyden **2** (bzw. deren Acetalen **3**) und Aldiminen **4**; als Reduktionsprodukt entsteht ausschließlich die quartäre N-Methylverbindung **7**. Bei Anwesenheit stöchiometrischer Mengen Formaldehyd wird dagegen die Bildung von **4** zugunsten von **2** völlig unterdrückt. Ein Mechanismus der **4**-Entstehung wird diskutiert.

Unstable Quaternary Hexaminium Compounds

In chloroform containing small amounts of water or in alcohols like methanol or ethanol, quaternary hexaminium derivatives **1** are degraded yielding the aldehydes **2** (or the acetals **3**) and the aldimines **4**. As reduction product only the quaternary methyl compound **7** is obtained. In contrast, in the presence of stoichiometric amounts of formaldehyde the compounds **2** are formed exclusively. The possible reaction mechanisms are discussed.

In der vorausgehenden Mitteilung²⁾ haben wir über die Beobachtung berichtet, daß die Instabilität von 2-Arylalkyl-benzyl-hexaminiumsalzen **1** gegenüber Chloroform auf einem Abbau durch geringe Mengen Wasser oder Äthanol im Solvens beruht, der u. a. zu Aldehyden **2** führt. Wir untersuchten daraufhin diese Abbaureaktion näher, deren Unterschied zur Sommelet-Reaktion darin besteht, daß das Hydroxylgruppen enthaltende Reagens (bei der Sommelet-Reaktion Wasser) nur in geringem Überschuß oder in stöchiometrischen Mengen anwesend ist.

Die Versuche wurden im wesentlichen mit **1 b** durchgeführt, da es in Chloroform gut löslich ist. **1 a** gibt allerdings trotz relativer Schwerlöslichkeit vergleichbare Ergebnisse. Als Solvens diente über aktiviertem Molekularsieb 3 A (Merck, Darmstadt) aufbewahrtes äthanol- u. wasserfreies Chloroform³⁾; die Reaktionszeit betrug 10–20 Std. bei Rückflußtemp. bzw. bei 70°, wenn im geschlossenen Gefäß gearbeitet wurde.

Erste Ansätze, bei denen als Reagens abs. Äthanol in etwa 4-fach molarer Menge, ber. auf **1 b**, eingesetzt war, ergaben folgendes: Im Verlauf der Umsetzung fiel ein kristalliner Niederschlag aus; die überstehende Lösung veränderte sich nur wenig. Man trennte anschließend in 3 Fraktionen auf: Geringe, in Chloroform lösliche, in Diäthyläther schwer lösliche Anteile erwiesen sich als Hexamin. Im NMR-Spektrum

1 Teil der Dissertation R. Kaufmann, Kiel 1969.

2 J. Schnekenburger u. R. Kaufmann, Arch. Pharmaz., 304, 254 (1971).

3 G. Wohlleben, Angew. Chem. 68, 752 (1956).

der flüssigen, ätherlöslichen Fraktion (Abb. 1) waren charakteristische Signale des Aldehyds **2 b**²⁾, seines Diäthylacetals **3 b** sowie einer weiteren Verbindung zu unterscheiden, die auf Grund eines A_2X -Systems mit Allylkopplung sowie durch Vergleich mit N-Benzyliden-benzylimin als Azomethin **4 b** erkannt wurde (Tab. 1).

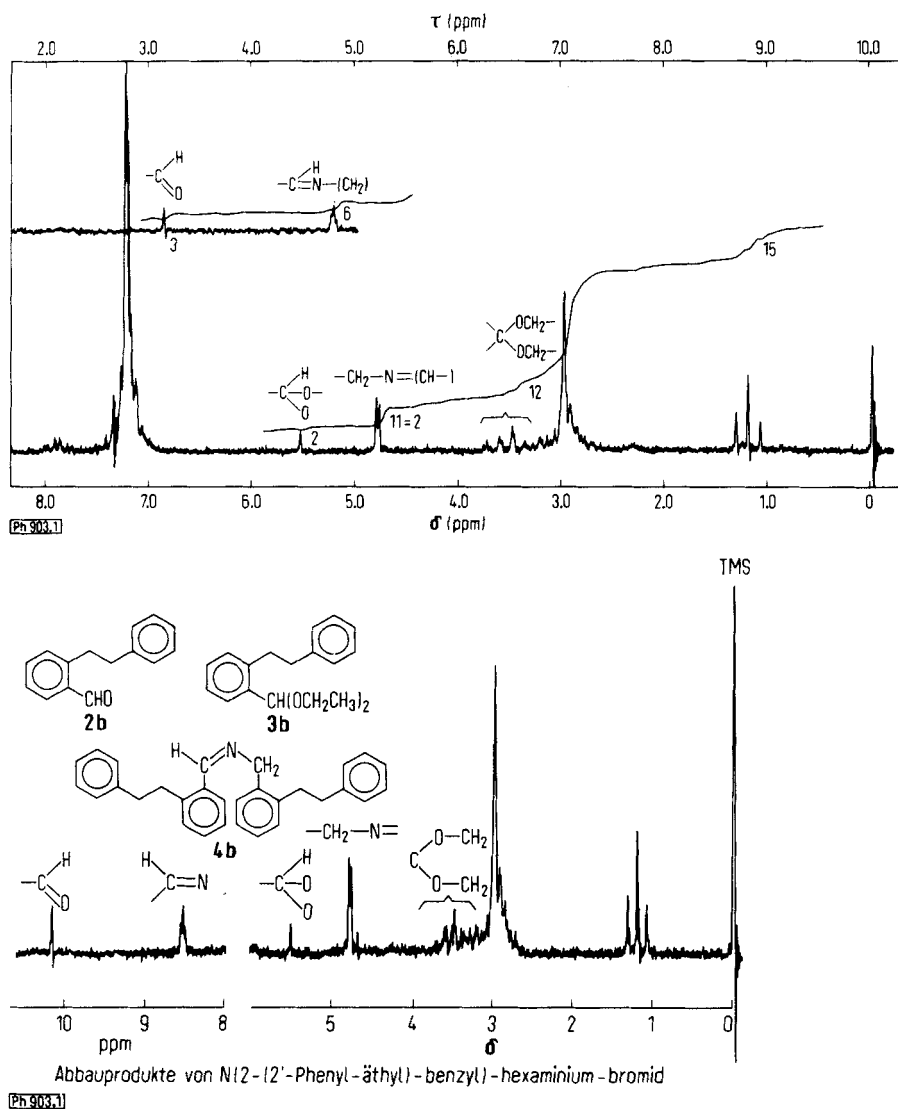
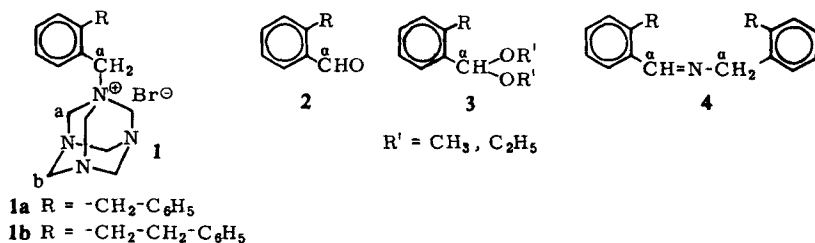


Abb. 1

Das Gemisch **2 b** + **3 b** + **4 b** war nach Salzsäurehydrolyse in **3 b** und das Benzylamin **5 b** zu trennen, aus denen sich wieder **4 b** darstellen ließ. In entsprechender Weise stellte man **4 a** aus **2 a**²⁾ und **5 a** dar (Tab. 1).

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen in δ der Protonen von Abbauprodukten **3–7** quartärer Hexaminiumsalze **1**, Benzyliden-benzylimin und Hexamin in ppm relat. zu TMS



Verbindung	Solvens	$\alpha \begin{smallmatrix} \text{CH} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$	$\alpha \begin{smallmatrix} \text{CH} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$	H_a	H_b	CH_3
3a	$CDCl_3$	5,54				
3b ($R' = CH_3$)	$CDCl_3$	5,45				3,30
3b ($R' = C_2H_5$)	$CDCl_3$	5,55				1,20
4a	$CDCl_3$	8,54t ¹	4,70d ¹			
4b	$CDCl_3$	8,57t ¹	4,79d ¹			
5a	$CDCl_3$		3,74			
5b	$CDCl_3$		3,83			
Benzyliden-benzylimin	$CDCl_3$	8,40t ²	4,83d ²			
Hexamin	$CDCl_3$				4,73	
Hexamin	$DMSO-d_6$				4,60	
6	$DMSO-d_6$				4,90	
7	$DMSO-d_6$			5,24	4,57 ³	2,57

1 $J_{AX} = 1,7 \text{ Hz}$

2 $J_{AX} = 1,4 \text{ Hz}$

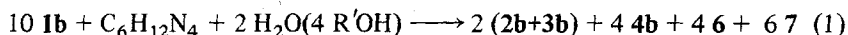
3 AB-System mit $J_{AB} = 13 \text{ Hz}$

4 $-OCH_2-CH_3$ 3,55 m

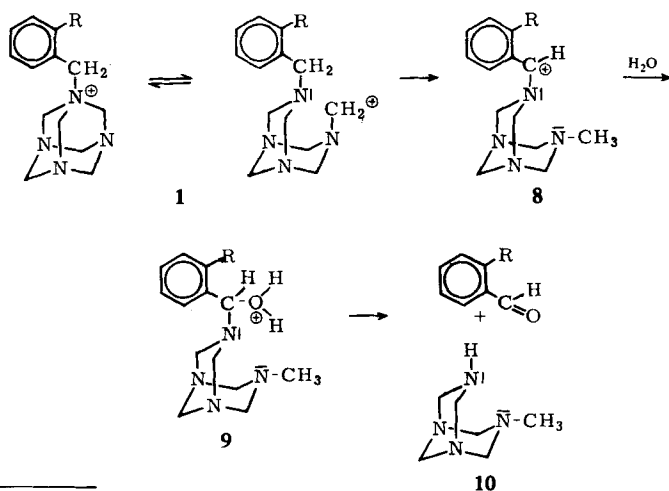
Der wesentliche Schritt beim Sommelet-Abbau von **1** besteht in einer Hydridübertragung. In Abwesenheit anderer Hydridacceptoren konnte das α -C-Atom in **1 a** u.

1b nur durch eine N-CH₂-Gruppe dehydriert worden sein, folglich mußte eine N-Methylverbindung entstanden sein. Bei Sommelet-Reaktionen in wäßrigen Milieu sind als Reduktionsprodukte Methylamin und N-Methylderivate der den **5** entsprechenden primären Amine nachgewiesen worden. Bei unseren Versuchen war es jedoch nicht möglich, flüchtige (Durchspülen der Reaktionslösung mit trockenem Stickstoff und Absorption in Säure) oder schwer flüchtige lipophile N-Methylamine auch in geringen Mengen nachzuweisen. Die Analyse der chloroformunlöslichen Fraktion lehrte jedoch, daß sie aus 2 wasserlöslichen Salzen bestand, die durch Umkristallisieren sowie NMR-spektroskopisch als **6**, Schmp. 178–180°, und **7**, Schmp. 197°, erkannt wurden (Tab. 1). **7** war auch über das Jodid, Schmp. 178°⁴⁾, auf unabhängigem Wege zugänglich. Demnach blieb das Hexaminskelett unter den herrschenden Bedingungen weitgehend erhalten.

Bedingungen und Reaktionsprodukte weiterer Versuche sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Nach Zugabe von 1 Mol Hexamin pro Mol **1b** (zum Ersatz der in Methylgruppen übergehenden Hexamin-CH₂-Gruppen) (Tab. 2, Nr. 2) lehrte die quantitative Auswertung des Versuchs, daß jeweils Aldehyd (als **2b**, **3b** und **4b**) und **7** sowie **5b** (in **4b**) und **6** in stöchiometrischer Menge entstanden waren. Bei zusätzlicher Anwesenheit von Benzoesäure (Nr. 3) ergab sich eine recht gute Übereinstimmung mit Gl. 1:



Die Umsetzung schien einem ähnlichen Mechanismus zu folgen, wie er von Le Henaff^{5,6)} für die Sommelet-Reaktion in wässrigem Milieu vorgeschlagen wurde:



4 A. Wohl, Chem. Ber. 19, 1843 (1886).

5 Ph. Le Henaff, Compt. Rend. 253, 2706 (1961).

6 Ph. Le Henaff, Ann. Chim. (13) 7, 367 (1962).

Aus dem quartären Hexaminiumion entsteht (in Gegenwart eines nucleophilen Agens) unter Hydridwanderung ein Carboniumion **8**, das mit dem Nucleophil zu **9** reagiert, worauf der Zerfall in Aldehyd und **10** erfolgt. Beim Abbau in wasserarmem Medium setzt sich dann **10** infolge der großen Stabilität quartärer Hexaminiumderivate⁶⁾ mit überschüssigem Hexamin zu **7** und NH₃ um (Gl. 2):



Das Aldimin **4** kann auf mehreren Wegen entstanden sein; durch Vereinigung von **2** mit **5**, wobei letzteres aus **1** entweder durch Solvolyse oder durch Ammonolyse mit Hilfe des lt. Gl. 2 freigesetzten Ammoniaks erhalten werden kann oder über einen Mechanismus, in dessen Verlauf weder freies **2** noch freies **5** auftreten.

Tabelle 2: Abbauversuche von **1b** in Chloroform (bzw. in niederen Alkoholen) bei Gegenwart nucleophiler oder elektrophiler Reagenzien; Mengen in mMol

Versuch Nr.	mMol 1b	Reagens (Nucleophil)	mMol Hexamin	2b	3b	4b	6	7	Andere Agenzien (Menge)
1	10	C ₂ H ₅ OH	17	—	1,2	1,2	3,7	2,2	3,7
2	10	C ₂ H ₅ OH	17	2	2,1	0,1	3,9	3,7	6,3
3	6	C ₂ H ₅ OH	17	1	1,1	0,1	2,4	2,4	3,6
4	6	—	2	—	1,5	—	2,2	2,0	4,0
5	6	C ₂ H ₅ OH ¹	2	—	2,1	0,9	1,4	1,7	4,3
6	6	CH ₃ OH ¹	2	—	0,4	1,6	2,1	0,7	4,0
7 ²	4	C ₂ H ₅ OH	8	0,7	+ ²	+ ²	+ ²	0,2	1,5
8 ²	4	CH ₃ OH	8	0,7	0,4	+ ²	1,6	0,4	2,0
9	6	H ₂ O	10	1,5	2,8	—	1,6	1,6	4,2
10	6	H ₂ O	20	1,5	1,5	—	2,1	1,8	3,5
11	4	H ₂ O	10	—	3,5	—	(+) ³	3,3	Paraform (8)
12	4	H ₂ O	15	—	3,6	—	(+) ³	3,4	Formaldehyd (5)
13	4	H ₂ O	15	0,03	3,2	—	(+) ³	3,1	Formaldehyd (5)
14	20	H ₂ O	120	—	14,0	—	—	++ ⁴	Formaldehyd (40)
15	7	H ₂ O	21	—	6,6	—	—	++ ⁴	Formaldehyd (7)

1 gleichzeitig Solvens.

2 nicht quantitativ ermittelt, da Umsetzung nur unvollständig.

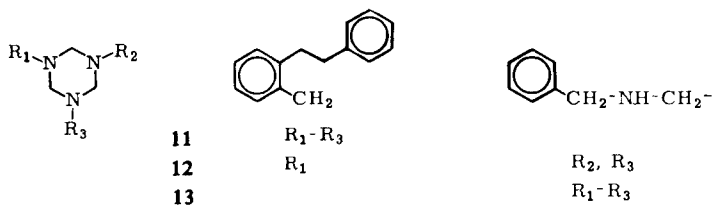
3 nur in geringer Menge nachzuweisen.

4 nicht quantitativ erhalten.

Weitere Versuche sollten Aufschluß darüber geben, welche nucleophilen Agenzien außer Wasser das hypothetische **8** angreifen können, welcher Bildungsmechanismus

für **4** am ehesten in Frage kommt und ob unter veränderten Bedingungen ein Abbau möglich ist, bei dem nur **2** oder nur **5** entstehen. Der beträchtliche Anteil an **2b** bei den ersten Versuchen (Nr. 1–6) ist darauf zurückzuführen, daß, trotz Verwendung trockener Reaktanden, Lösungsmittel und Geräte, geringe Spuren Feuchtigkeit (aus der Atmosphäre) im System nicht auszuschließen waren. Diese Störung konnte auch nicht bei Durchführung im geschlossenen Gefäß, sondern nur dann ausgeschlossen werden, wenn außerdem aktiviertes Molekularsieb (3A, „Merck“, Darmstadt) zur Reaktionslösung gegeben wurde. In Abwesenheit auch von Spuren Wasser (Nr. 7, 8) blieb der Abbau durch Methanol oder Äthanol selbst nach 20 Std. unvollständig.

Nicht in Tab. 2 aufgenommen sind Umsetzungen mit unübersichtlichem Verlauf oder Versuche, bei denen **1b** nicht abgebaut wurde: Mit 4-Methoxybenzaldehyd oder dessen Diäthylacetal fand kein Abbau statt. Ebenfalls erfolglos blieben Zusätze von Ameisensäure oder 4-Toluolsulfonsäure. Mit Essigsäure entstanden zwar **2b** u. **4b** (im Verh. 2,5 : 1), jedoch mit basischen Verbindungen verunreinigt. Umsetzungen bei Gegenwart von Ammoniak oder aliphatischer bzw. aromatischen Aminen sollten zeigen, ob die im Vergleich zu Hydroxyverbindungen nucleophileren Stickstoffbasen eher **8** oder, unter Aminolyse⁶⁾, direkt **1** angreifen. Mit wäßrigem Ammoniak (2 mMol + 6 mMol H₂O) erhielt man ein Reaktionsgemisch, dessen Salzanteil vorwiegend aus **6** (neben **7**) und dessen lipophile Anteile zu 25 % aus etwa äquimolaren Mengen **2b** u. **4b** bestanden. Hauptkomponente der lipophilen Phase war nach NMR-Daten das Hexahydro-1,3,5-triazin **11**. Eine Salzsäurehydrolyse der lipophilen Anteile lieferte insg. 65 % d. Th. **5b**. Benzylamin in äquimolarer Menge bei Gegenwart von Hexamin ergab neben ca. 60 % Aldimin nicht identifizierbare Verbindungen. Nach Zugabe derselben Base im Überschuß (4 Mol/Mol **1b**) war kein Aldimin mehr nachzuweisen; der Abbau führte vermutlich zu N-substituierten Hexahydro-1,3,5-triazinen, wie **12** oder **13**. Die Abbauprodukte der Umsetzung mit Anilin (2 Mol/Mol **1b**) waren nicht zu identifizieren; weder **2b** noch **4b** traten auf. Auch mit Hydroxylammoniumacetat bildete sich kein Aldehydderivat.



Nach dem vorliegenden experimentellen Material ist Wasser als nucleophiles Agens allen anderen Verbindungen deutlich überlegen. Selbst die in reinem Methanol oder Äthanol (Tab. 2, Nr. 5 u. 6) enthaltenen geringen Spuren Feuchtigkeit sind am Carboniumion **8** eine starke Konkurrenz für das Solvens. Die Amine hingegen scheinen in erster Linie einen Abbau unter (unvollständiger) Aminolyse von **1** zu bewirken.

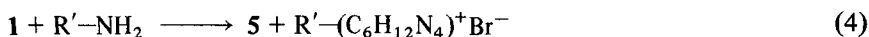
Ein ausschließlicher Abbau von **1** zu **2** sollte nach Gl. 3 möglich sein. Entsprechende Versuche verliefen erfolgreich. Wie aus Tab. 2, Nr. 11–15 zu entnehmen

ist, entsteht **2b** in um so höherer Ausbeute und Reinheit, je geringer der Überschuß an Formaldehyd ist, d. h. also je eher die Stöchiometrie nach Gl. 3 gewahrt bleibt.



Da auch feuchtigkeitsempfindliche **1** nach unseren Untersuchungen²⁾ bequem zugänglich sind, eröffnet dieser modifizierte Sommelet-Abbau einen neuen Weg zu Aldehyden aus empfindlichen Halogenmethylverbindungen.

Die entsprechende Variante des 1-Abbaus nach Gl. 4 (mit R' = Alkyl oder Aryl) zur schonenden Darstellung von **5** ist uns bislang nicht gelungen; unter den herrschenden Bedingungen steht die Stabilität der Hexahydro-1,3,5-triazine einer vollständigen Aminolyse der **1** entgegen. Wir erhielten jedoch **5a*** und **5b*** durch Delepine-Reaktion nach Mannich u. Hahn⁷⁾.



Für das Auftreten der Aldimine **4** scheint nach unseren Versuchsergebnissen weder eine Umsetzung freier **5** mit **2** noch von **2** mit **1** verantwortlich zu sein. U. E. ist ein Mechanismus zu diskutieren, bei dem (in Konkurrenz zu H₂O) Methyleniminmolekeln mit **8** zu **7** und **14** reagieren, das sich wiederum mit der Vorstufe von **8** zu **4** und **6** umsetzt (Gl. 5 u. 6):



14



Dem Fond der Chemischen Industrie sind wir für Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. sind mit dem Mettler-Gerät FP1 bestimmt; NMR-Spektren wurden mit dem Varian-A 60-A-Gerät aufgenommen.

2-(2'-Phenyl-äthyl)-benzaldehyd (**2b**)²⁾ aus **1b**

In einem dicht verschlossenen 100 ml-Rundkolben wurden 2,9 g (7 mMol) N-(2-(2'-Phenyl-äthyl)-benzyl)-hexaminiumbromid (**1b**), 0,210 g (7 mMol) Formaldehyd (als 37 % wäsr. Lösung) und 60 ml Chloroform 20 Std. im Luftbad auf 70° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion kühlte man 10 Std. auf -30° ab und saugte anschließend von ausgefallenen Kristallen ab. Das Filtrat wurde i. Vak. vom Solvens befreit, der Rückstand in Cyclohexan aufgenommen und nach mehrstündigem Stehen im Kühlschrank von ausgefallenem Material abgessogen. Nach Abdestillieren des Cyclohexans i. Vak. blieb ein fast farbloser, flüssiger Rückstand, der bei längerem Stehen kristallisierte. Die NMR-Analyse ergab, daß prakt. reines **2b** vorlag.

* **5a**: Hydrochlorid Schmp. 213°, **5b**: Hydrochlorid Schmp. 188°.

7 C. Mannich u. F. L. Hahn, Chem. Ber. **44**, 1542 (1911).