

Literatur

- + Teil der Dissertation *Chr. Tappe*, Saarbrücken 1983.
1 18. Mitt.: H.-J. Kallmayer und Chr. Tappe, *Pharmazie*, im Druck.
2 *Ph. Eur.* III, S. 247.
3 *Brit.* 1980, S. 139.
4 *Gall. IX*, Monografie "Desipramine(chlorhydrate de)".
5 *Brit.* 1980, S. 378.
6 D. W. Cameron und P. M. Scott, *J. Chem. Soc.* 1964, 5569.
7 R. Hauschka, *J. Prakt. Chem.* 90. 447 (1914).
8 Y. Matsunaga, N. Miyajima und A. Togashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 2234 (1977).
9 H.-J. Kallmayer und K. Seyfang, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 317, 855 (1984).
10 M. Klessinger, *Theor. Chim. Acta.* 5, 251 (1966).

[Ph 69]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 427-430 (1986)

Nitramine, 19. Mitt.¹⁾**Zur Stabilität von Dialkylnitraminen**

Bernard Unterhalt* und Rolf Mohr

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster, Hittorfstr. 58-62, D-4400 Münster
Eingegangen am 18. April 1985

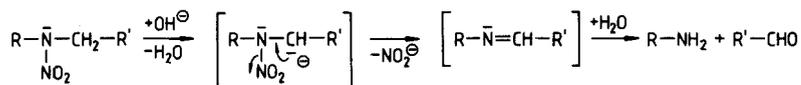
Dialkylnitramine werden durch Basen unter Abgabe von Nitriten zu Aldehyden und primären Aminen gespalten. Es gelang uns, bei der Reaktion der *N*-Benzyl-*N*-methylnitramine 1-3 mit Lithium-diisopropylamid die Aldimine 4-6 zu isolieren. *N*-Benzyl-*N*-cyanmethylnitramin (7) ergab Cyanmethylimino-benzaldehyd (9), *N*-Benzyl-*N*-ethoxycarbonylmethylnitramin (8) mit Natriumhydrid Ethoxycarbonylmethylimino-benzaldehyd (10).

Nitroamines, XIX: The Stability of Dialkylnitroamines

Dialkylnitroamines are sensitive to bases and give aldehydes, primary amines and nitrite ions. After treating the *N*-benzyl-*N*-methylnitroamines 1-3 with lithium diisopropylamide we succeeded in isolating the aldimines 4-6. From *N*-benzyl-*N*-(cyanomethyl)nitroamine (7) (cyanomethylimino)benzaldehyde (9) was obtained, and *N*-benzyl-*N*-(ethoxycarbonylmethyl)nitroamine (8) reacted with sodium hydride to yield [(ethoxycarbonylmethyl)imino]benzaldehyde (10).

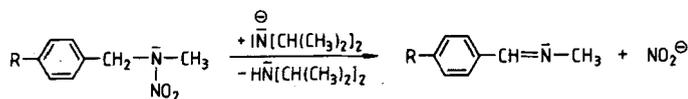
Monoalkylnitramine $RNHNO_2$ zerfallen in saurer Lösung unter Abgabe von Distickstoffmonoxid. Dialkylnitramine R_2NNO_2 sind wesentlich stabiler und unterliegen erst bei längerem Erhitzen mit 95proz. Schwefelsäure einer Spaltung, bei der Aldehyd, Amin-Salz und salpetrige Säure entstehen²⁾.

In 10 bis 20proz. Alkalihydroxid-Lösung bilden Monoalkylnitramine häufig auch beim Erhitzen auf 100° die erwarteten Salze^{2,3)} – Ausnahmen sind primäre Nitramine mit elektronenziehenden Resten an der Methylengruppe –, während Dialkylnitramine bereits in verdünnter Alkalihydroxid-Lösung wie bei der Behandlung mit 95proz. Schwefelsäure gespalten werden. Für diese Reaktion diskutiert man aufgrund der nachgewiesenen Produkte den folgenden Mechanismus, ohne daß die Imin-Zwischenstufe bisher isoliert wurde⁴⁾:



Für eine nähere Untersuchung des Reaktionsgeschehens schienen uns die früher dargestellten N-Benzyl-N-methylnitramine **1–3** besonders geeignet⁵⁾, da diese über eine aktive Methylengruppe verfügen und unter schonenden Bedingungen abtrennbare Aldimine liefern sollten.

Wir behandelten **1–3** unter Feuchtigkeitsausschluß in THF bei –78° mit Lithiumdiisopropylamid und isolierten nach dem Aufarbeiten die Imine **4–6**, die mit authentischen Proben übereinstimmten^{6–8)}. Nitrit-Ionen waren über die Diazotierung von 4-Aminobenzolsulfonsäure und Kupplung zum Azofarbstoff nachzuweisen.



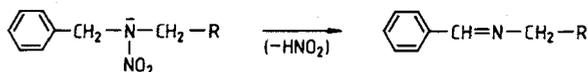
1 : R = H ; **2** : R = CH₃ ;
3 : R = NO₂

4 : R = H ; **5** : R = CH₃ ;
6 : R = NO₂

Entsprechend substituierte Nitrosamine sind im Gegensatz zu **1–3** mit Lithiumdiisopropylamid zu stabilen Carbanionen zu metallieren und als Nucleophile zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen einzusetzen⁹⁾.

Wie verhalten sich nun Dialkylnitramine, die über zwei konkurrierende Methylengruppen verfügen? Wir gingen dieser Frage nach und behandelten beispielsweise N-Benzyl-N-cyanmethyl-nitramin (**7**), ein schwach gelb gefärbtes, nicht destillierbares Öl, sowie N-Benzyl-N-ethoxycarbonylmethyl-nitramin (**8**), das zu destillieren ist, wie für **1–3** beschrieben. Mit **7** bekamen wir in praktisch quantitativer Ausbeute Cyanmethyliminobenzaldehyd (**9**)¹⁰⁾; beim Ester **8** enthielt das anfallende Produktgemisch laut ¹H-NMR-Spektrum nur geringe Anteile des Ethoxycarbonylmethyliminobenzaldehyds (**10**), das andere mögliche Imin war jedoch nicht sicher nachzuweisen. Wir setzten daher weitere Basen ein und konnten mit Natriumhydrid Verbindung **10** isolieren.

Wie die Ergebnisse zeigen, wird also unter den o.a. Bedingungen die Benzylgruppe deprotoniert, und es entstehen unter Austritt von Nitritionen die Imine **9** und **10**.



7 : R = CN

9 : R = CN

8 : R = COOC₂H₅

10 : R = COOC₂H₅

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

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 (TMS int. Stand., 40°); CHN: Autoanalyser Hewlett-Packard.

N-Benzyl-N-cyanmethyl-nitramin (**7**) und N-Benzyl-N-ethoxycarbonylmethyl-nitramin (**8**)

Zu einer Suspension von 2,4 g des Ammoniumsalzes von N-Cyanmethylnitramin bzw. 3,3 g des Ammoniumsalzes von N-Ethoxycarbonylmethylnitramin in 30 ml DMSO tropft man bei Raumtemp. unter Rühren 3,4 g Benzylbromid, gelöst in 20 ml DMSO. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich. Nach 2stdg. Rühren wird in 200 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das nicht destillierbare **7** wird durch SC (Ø 5 cm, Füllhöhe 30 cm, Kieselgel 60, 0.063–0,200 mm, Diethylether/Petrolether 1 : 1), gereinigt, **8** i. Feinvak. destilliert.

7: Ausb.: 3,0 g (79 % d. Th.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4,48 (s, 2H, -CH₂-CN); 5,00 (s, CH₂); 7,38 (s, 5H). C₉H₉N₃O₂ (191,2), Ber.: C 56,5 H 4,74 N 22,0 Gef.: C 56,1 H 4,76 N 21,6.

8: Sdp._{0,1}: 136°, Ausb.: 3,9 g (82 % d. Th.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H); 4,18 (q, J = 7 Hz, 2H); 4,26 (s, 2H, >N-CH₂-C-); 4,98 (s, CH₂); 7,22 (s, 5H). C₁₁H₁₄N₂O₄ (238,2), Ber.:
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$
 C 55,5 H 5,92 N 11,8 Gef.: C 55,2 H 6,04 N 11,4.

Spaltung der N-Benzyl-N-methyl-nitramine **1–3** sowie von **7**

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 1,4 ml Diisopropylamin in 25 ml frisch über LiAlH₄ destilliertem THF tropft man bei -78° unter Rühren und N₂ 6,2 ml n-Butyllithium (15proz. Lösung in n-Hexan). Man läßt auf 0° erwärmen, kühlt wieder auf -78° ab und tropft 0,01 mol **1–3** bzw. **7**, gelöst in 10 ml THF, hinzu. Nach dem Entfernen der Kühlung wird bis zum Erreichen der Raumtemp. weitergerührt. Man engt ein, versetzt den öligen Rückstand mit 20 ml Wasser und schüttelt dreimal mit je 10 ml Diethylether aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung i. Vak. eingengt und der Rückstand mit den nach Lit.^{6–8)10)} synthetisierten Proben verglichen.

4: ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 3,40 (d, J = 2Hz, 3H); 7,1–7,4 (m, 3H); 7,5–7,8 (m, 2H); 8,10 (q, J = 2Hz, 1H).

5: Sdp.₁₁: 83°⁷⁾; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,33 (s, 3H); 3,40 (d, J = 2Hz, 3H); 7,10 (d, J = 8Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8Hz, 2H); 8,10 (q, J = 2Hz, 1H).

6: Schmp.: 106°⁸⁾; ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm) = 3,53 (d, J = 2Hz, 3H); 7,83 (d, J = 9Hz, 2H); 8,23 (d, J = 9Hz, 2H); 8,30 (q, J = 2Hz, 1H).

9: Sdp._{0,1}: 92–93°¹⁰⁾; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4,53 (d, J = 2Hz, 2H); 7,2–7,6 (m, 3H); 7,6–8,0 (m, 2H); 8,40 (q, J = 2Hz, 1H).

Spaltung von *N*-Benzyl-*N*-ethoxycarbonylmethyl-nitramin (8)

Man tropft bei Raumtemp. unter Rühren und N_2 zu einer Suspension von 0,24 g Natriumhydrid in 20 ml frisch über $LiAlH_4$ destilliertem THF 2,4 g **8**, gelöst in 10 ml THF, hinzu. Nach Beendigung der Wasserstoff-Entwicklung versetzt man mit je 20 ml Wasser und Diethylether, schüttelt aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Imin entspricht dem nach Lit.¹¹⁾ dargestellten **10**.

10: 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,30 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 4,23 (q, $J = 7$ Hz, 2H); 4,37 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 7,2–7,5 (m, 3H); 7,6–7,9 (m, 2H); 8,26 (q, $J = 2$ Hz, 1H).

Literatur

18. Mitt.: B. Unterhalt und R. Mohr, *Synthesis*, im Druck.
- H. Söll in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. XI/2, S. 131, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1958; s. insbes. P. Bruck, I. N. Denton und A. H. Lamberton, *J. Chem. Soc.* 1956, 921, sowie C. Holstead und A. H. Lamberton, *ibid.* 1952, 1886. Zur Zersetzung primärer Nitramine: A. L. Fridman, V. P. Ivshin und S. S. Novikov, *Russ. Chem. Rev.* 38, 640 (1969); *C.A.* 71, 101188 (1969).
- H. van Erp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 14, 45 (1895); zur Zersetzung von primären Nitraminen: s. auch J. Barrott, M. I. Gillibrand und A. H. Lamberton, *J. Chem. Soc.* 1951, 1281, sowie unter 2.
- H. van Erp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 29, 474 (1896); E. Bamberger, *ibid.* 30, 1248 (1897): s. auch R. G. Coombes in *Comprehensive Organic Chemistry* (D. Barton und W. D. Ollis, Herausg.), Vol. 2, S. 374, Pergamon Press, Oxford – New York – Toronto – Sydney – Paris – Frankfurt 1979, bzw. unter 2.
- B. Unterhalt und D. Thamer, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4905.
- H. Zaunschirm, *Liebigs Ann. Chem.* 245, 281 (1888).
- J. v. Braun und H. Engel, *ibid.* 436, 310 (1924).
- A. Burawoy und J. P. Critchley, *Tetrahedron* 5, 350 (1959).
- D. Seebach und D. Enders, *Angew. Chem.* 84, 1186 (1972).
- A. C. Davis und A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* 1951, 3486.
- H. Scheibler und P. Baumgarten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 55, 1364 (1922).

[Ph 70]