

J. Schnekenburger u. R. Kaufmann¹⁾

Zur Kenntnis instabiler Hexaminiumsalsze

1. Mitt.

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

2-Substituierte Benzylbromide **5** reagieren mit Hexamin in Acetonitril zu stabilen quartären Salzen **6** die jedoch in wasser- oder äthanolhaltigem Chloroform abgebaut werden. Hierbei findet keine Eliminierung statt, sondern es entstehen Aldehyde **9**, die von überwiegenden Mengen 3-substituierter Isochinoline **10** begleitet werden, wenn der Substituent in 2'-Stellung eine Carbonylgruppe trägt.

Unstable Quaternary Hexaminium Compounds

With hexamine in acetonitrile, 2-substituted benzyl bromides **5** form the stable quaternary compounds **6**. In chloroform solution containing small amounts of water or ethanol however, decomposition takes place, yielding the aldehydes **9**. If the compounds **6** are containing carbonyl groups in 2'-position of the side chain, the main degradation products formed are the isoquinolines **10** accompanied by minor amounts of **9**. In no case were elimination products observed.

Quartäre Derivate **1** des Hexamethylentetramins (Hexamins) können bekanntlich zu primären-Aminen (Delepine-Reaktion) oder zu Aldehyden (Sommelet-Reaktion) abgebaut werden. Von verschiedenen Autoren, so z. B. Mannich u. Hahn²⁾ oder Schulte u. Goes³⁾ wurde über instabile **1** berichtet; sie konnten allerdings nur feststellen, daß in manchen Fällen bei der Darstellung anstelle der **1** Hexamin-hydrobromid erhalten wird; die übrigen Abbauprodukte waren nicht zu identifizieren. Schultz u. Schnekenburger⁴⁾ gelang der Nachweis, daß bei Umsetzung von Diarylmethyl-benzylbromiden **2** mit Hexamin anstelle entsprechender **1** unter formaler Eliminierung von Bromwasserstoff Hexaminhydrobromid und Dimere **3** gebildet werden. Ähnliche Verbindungen waren zuvor schon von Bersch u. Mitarb.⁵⁾ durch Hofmann-Abbau dargestellt worden; sie sind nach Quinkert⁶⁾ als Umlagerungsprodukte von Dienaddukten aus 1,2-Chinodimethanen **4** zu deuten.

1 Teil der Dissertation R. Kaufmann, Kiel 1969.

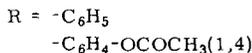
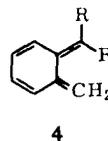
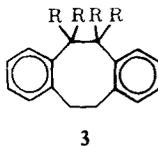
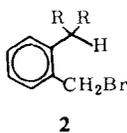
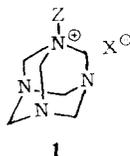
2 C. Mannich u. F. L. Hahn, Chem. Ber. **44**, 1542 (1911).

3 K.-E. Schulte u. M. Goes, Arch. Pharmaz. **290**, 118 (1957).

4 O.-E. Schultz u. J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz. **293**, 678 (1960).

5 H.-W. Bersch et al., Angew. Chem. **64**, 596 (1952); **68**, 617, (1956); **69**, 237 (1957); **70**, 404 (1958); Arch. Pharmaz. **287**, 613 (1954); **289**, 673 (1956); **290**, 353 (1957); **291**, 82 (1958); **291**, 88 (1958); **294**, 601 (1961); **295**, 244 (1962); **295**, 95 (1962).

6 zit. in Arch. Pharmaz. **294**, 605 (1961).



Wir haben in neueren Arbeiten zu klären versucht, ob diese Eliminierung auf Triarylmethane beschränkt oder auf eine größere Gruppe von Verbindungen übertragbar ist. Zunächst wurden 2-substituierte Benzylbromide **5**⁷⁾ auf ihr Verhalten gegenüber Hexamin untersucht.

Man erhitzte das betr. **5** mit der 1,1-mol Menge Hexamin in trockenem Chloroform⁸⁾ 4 Std. am Rückfluß und arbeitete anschließend auf. In Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß ähnliche Ergebnisse erhalten werden, wenn die Umsetzung über mehrere Tage bei Raumtemp. geführt wird.

Unter diesen Bedingungen war aus keinem der **5** das betr. quartäre Hexaminiumsalz **6** darzustellen. Zwar bildete sich im Verlauf der Umsetzung ein kristalliner Niederschlag, doch war sein Bromidgehalt stets zu hoch für ein **6**, allerdings auch zu niedrig für Hexamin-hydrobromid. Nach der Prüfung bestanden die lipophilen Reaktionsprodukte in der Regel aus mehreren Komponenten (bis zu **6**), unter denen die theoretisch möglichen Enoläther **7c–7e** fehlten. Bei Gegenwart von Dienophilen oder Dipolarophilen (Maleinsäureanhydrid, Fumarsäuredimethylester, Acetylen-dicarbon säuredimethylester) nahmen die Reaktionen denselben Verlauf; demnach entstanden intermediär auch keine Diene **8**.

Als jedoch anstelle des von Anygal⁹⁾ für die 1-Darstellung als optimal empfohlenen Chloroforms trockenes Acetonitril als Lösungsmittel eingesetzt wurde, erhielt man (auch bei Gegenwart eines Dipolarophils) aus **5a–5e** in wenigen Std. bei Raumtemp. in hoher Ausbeute **6a–6e**^{*}) (s. Tab. 1). Wir fanden daraufhin, daß die **6** zwar auch in wasser- u. äthanolfreiem Chloroform¹⁰⁾ stabil sind, aber bei Gegenwart schon geringer Mengen Äthanol oder Wasser abgebaut werden.

Daß Acetonitril offenbar für die Darstellung von **1** geeigneter ist als Chloroform, scheint uns noch durch folgenden Versuch erhärtet: **1** mit Z = Butyl wird nach Schulte u. Goes³⁾ in Chloroform bei Raumtemp. in 12 Tagen mit 50 proz. Ausbeute gebildet; aus Acetonitrillösung sind nach 6 Tagen 73 % d. Th. zu isolieren.

Die Abbauprobe wurden jetzt mit reinen **6** in trockenem, äthanolfreiem Chloroform unter Zusatz berechneter Mengen abs. Äthanol wiederholt; anschließend analysierte man die benzollöslichen Reaktionsprodukte. Nach der Analyse waren aus

7 J. Schnekenburger u. R. Kaufmann, Arch. Pharmaz., 303, 760 (1970).

8 G. Wohlleben, Angew. Chem. 67, 741 (1955).

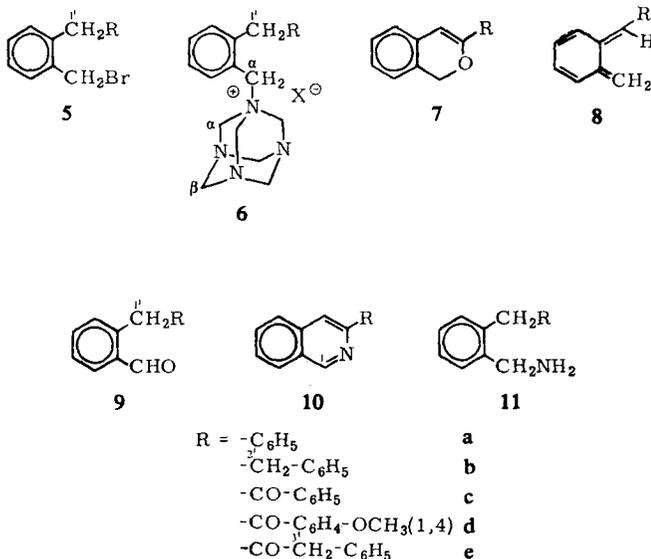
9 S. J. Anygal, Organic Reactions, Hrsg. R. Adams, J. Wiley u. Sons, New York 1954, 8, 197.

* Im NMR-Spektrum betragen die chemischen Verschiebungen (in DMSO-d₆) für α-Protonen 4,13–4,30; für a-Protonen 5,23–5,26 und für b-Protonen 4,53–4,55 ppm relat. zu TMS; letztere bilden ein AB-System mit J_{AB} = 14 Hz.

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

6a u. **6b** überwiegend je eine Verbindung, dagegen aus **6c–6e** wieder je 5–6 Verbindungen entstanden. Durch präparative Chromatographie an Kieselgelsäulen**) konnten im Falle von **6a** bzw. **6b** die Aldehyde **9a**¹¹⁾ bzw. **9b**^{12,13)} in reiner Form isoliert werden (s. Tab. 2).

Von den beim Abbau von **6c–e** gebildeten Gemischen waren 2 Hauptkomponenten nur unvollständig zu trennen. Da aus den NMR-Spektren (Tab. 2) hervorging, daß jeweils eine der beiden der Aldehyd **9** sein mußte, wurden die Gemische mit alkal. Kaliumpermanganat¹⁴⁾ behandelt. Die nicht oxidierten Anteile erwiesen sich nach NMR-Spektren (Tab. 2) als 3-substit. Isochinoline **10**. **10c**, Schmp. 101,5 bis 102° (Lit.¹⁵⁾ 102–104°), konnte zudem durch zweimalige Chromatographie an Aluminiumoxid (Brockmann, Fließmittel Chloroform) isoliert werden. Aus den NMR-Spektren der nicht aufgetrennten lipophilen Abbauprodukte war weiter zu entnehmen, daß die Relation **10** : **9** jeweils um 5 betrug; außerdem waren die Diäthylacetale der **9** in kleineren Mengen nachzuweisen.



** Fließmittel bei **6a** u. **6b** Benzol, bei **6c** Methylenchlorid, bei **6d** u. **6e** Diäthyläther.

11 E. Bergmann, J. org. Chemistry 4, 1 (1939).

12 S. Natelson u. S. P. Gottfried, J. Amer. chem. Soc. 58, 1432 (1936).

13 C. D. Gutsche u. H. E. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 77, 5933 (1955).

14 H. Henecka, Methoden der Org. Chemie, Hrsg. E. Müller, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 8, 412 (1952).

15 S. Gabriel, Chem. Ber. 18, 3477 (1885).

Tabelle 1: Substit. N-Benzyl-hexaminiumbromide

Verbindung	X ⁻	Schmp.	Ausbeute %	Bromid		Reakt.-zeit (Raumtemp.)
				Ber.	Gef.	
6a	Br ¹⁾	155° (Z)	96	19,91	19,69	2 Std.
6b	Br	142° (Z)	97	19,24	19,07	2 Std.
6c	Br	140° (Z)	91	18,61	18,44	3 Std.
6d	Br	147° (Z)	97	17,40	17,17	3 Std.
6e	Br	—	98	18,02	17,88	15 Std. ²⁾

1) 6a, X⁻ = NO₃ : Schmp. 153° (Zers.) Ber. C 62,65 H 6,57
Gef. C 62,40 H 6,60

2) nicht auskristallisiert; nach Entfernung des Solvens im Vak. als Rückstand erhalten

Tabelle 2: Chemische Verschiebungen δ der nicht aromatisch gebundenen Protonen von 2-substit. Benzaldehyden **9** sowie einiger Protonen von 3-substit. Isochinolinen **10** in ppm relat. zu TMS, Lösungsmittel CDCl₃

Verbindung	-CHO	CH ₂ ^{1'}	CH ₂ ^{2'}	CH ₂ ^{3'}	H-1	H-1'
9a	10,18	4,43				
9b	10,10	3,07 m ¹⁾				
9c	9,95	4,68				
9d	9,90	4,52				
9e	9,85	4,00		3,80		
10c					9,26 s	
10d					9,15 s	
10e					9,12 s	4,22

1) A₂B₂-System

Nach diesen Ergebnissen war in keinem Fall eine Eliminierung zu beobachten, nicht einmal über die Enolformen von **6c–6e**. Ein einzelner aromatischer Rest oder eine aromatisch konjugierte Carbonylgruppe reichen also nicht aus, um die C-1'-H-Bindungen in **5** so zu aktivieren, daß bei Umsetzung mit Hexamin instabile **6** entstehen.

Die Versuche lehrten weiter, daß bisweilen geringe Anteile an Äthanol (und Spuren von Wasser) in Chloroform eine der Sommeletschen Aldehyddarstellung entsprechende Umsetzung einleiten, an die sich Folgereaktionen mit Abbauprodukten der Hexaminmolekel anschließen können. Wir nehmen an, daß die **9** nach einem Mechanismus, ähnlich dem von Le Henaff¹⁶⁾ für Sommelet-Reaktionen in wäßriger Lösung vorgeschlagenen, gebildet und die hierfür benötigten geringen Mengen Wasser aus der Atmosphäre aufgenommen wurden (s. a. die folgende Mitt.). **10c–e**

16 Ph. le Henaff, Compt. Rend. 253, 2706 (1961); Ann. Chimie (13) 7, 367 (1962).

können auf zwei verschiedenen Wegen entstanden sein; aus der Enolform von **9c–e** und Ammoniak oder durch Cyclisierung der Benzylamine **11c–e** (bei Hydrolyse der **6** entstanden) mit nachfolgender Dehydrierung bzw. Disproportionierung der gebildeten Dihydroisochinoline.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für Sachbeihilfen bestens gedankt

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. sind mit dem Mettler-Gerät FP1 bestimmt, NMR-Spektren wurden mit dem Varian-A60-A-Gerät gemessen (Temp. 37°). DC wurde auf DC-Alufolien Kieselgel F₂₅₄ „Merck“, Darmstadt, durchgeführt. Fließmittel: Für Abbauprodukte von **6a** u. **6b** Benzol, von **6c** Methylchlorid, von **6d** u. **6e** Diäthyläther. Detektion im UV-Licht oder mittels Joddämpfen.

Beispiel für Abbaureaktionen der **6**:

2-(2'-Phenyl-äthyl)-benzaldehyd **9b**

3,55 g (8,55 mMol) 2-(2'-Phenyl-äthyl)-benzyl-hexaminiumbromid (**6b**) wurden in 60 ml trockenem Chloroform bei Gegenwart von 13 mMol Äthanol 6 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach weiterem 10-stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert, der Rückstand des i. Vak. vom Solvens befreiten Filtrats in Benzol aufgenommen und so an Kieselgel aufgetrennt: Als Rückstand der Eluate blieben insg. 0,75 g (42 % d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit.

C ₁₅ H ₁₄ O (210,3)	Ber.: C 85,68	H 6,71
	Gef.: C 85,02	H 6,80

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 178° (Lit.¹³) 178–179°)

In entsprechender Weise wurden aus 1,67 g (4,2 mMol) **6a** 0,38 g einer fast farblosen Flüssigkeit vom Sdp_{0,1} 140° erhalten.

C ₁₄ H ₁₂ O (9a) (196,3)	Ber.: C 85,68	H 6,16
	Gef.: C 83,92	H 6,16

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 189°.