

Nitramine; IV¹. Aminomethyl-nitramine

B. UNTERHALT und D. THAMER

Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn, D-355 Marburg

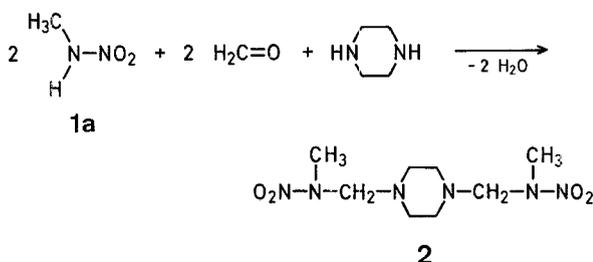
Ehe Mannich die allgemeine Bedeutung der Aminomethylierungsreaktion erkannte², wurden bereits Aminomethylierungen an Nitraminen beschrieben. So setzte Franchimont Methylnitramin (**1a**) mit Formaldehyd und Piperazin zu dem Bis-nitraminomethyl-Derivat **2** um³.

Tabelle. Aminomethyl-nitramine (**6a-d**) aus Natrium-nitramiden (**1**) und Chloromethyl-dialkyl-aminen (**5**)

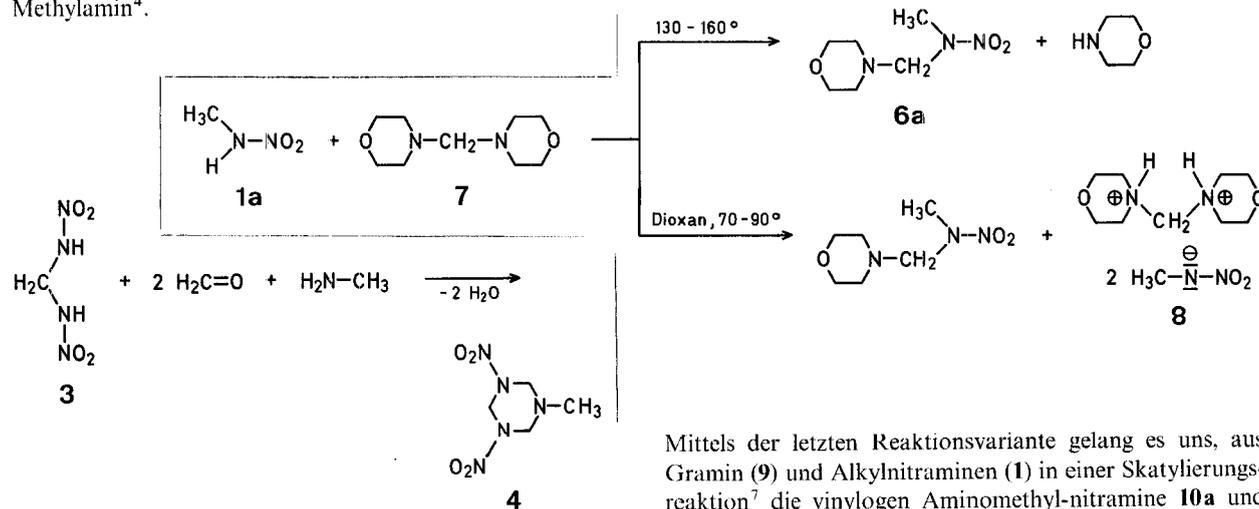
	R ¹	R ²	R ²	Ausbeute (%)	F ^a bzw. Kp
6a	CH ₃	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		56	F: 86–87° (Lit. ⁴ , F: 84–86°)
6b	CH ₃	—(CH ₂) ₅ —		72	F: 50–51° (Lit. ³ , F: 52°)
6c^b	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₅ —		93	F: 58–59°
6d	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	30	Kp: 53–55°/0.03 torr

^a nicht korrigiert.

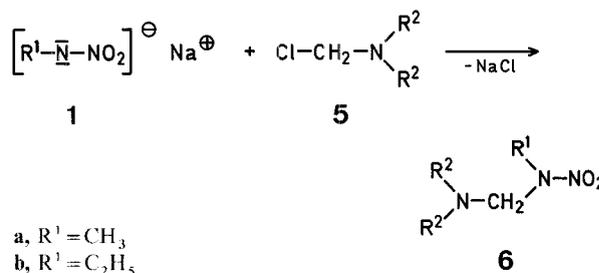
^b C₈H₁₅N₃O₂ ber. C 51.31 H 9.15 N 22.44
(185.2) gef. 51.47 9.25 22.59



Chapman et al. synthetisierten analog insbesondere cyclische Produkte, z. B. 1,3-Dinitro-5-methyl-hexahydro-1,3,5-triazin (**4**) aus Bis-[nitramino]-methan (**3**), Formaldehyd und Methylamin⁴.



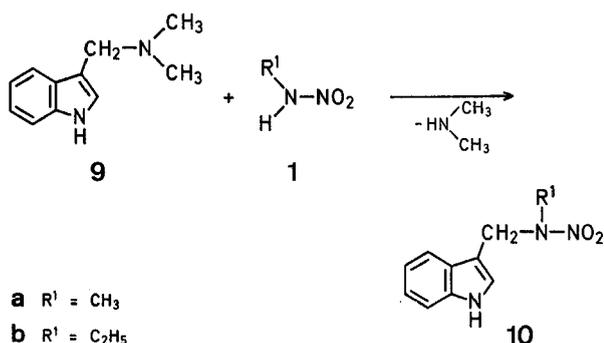
Die durch Spaltung nach Böhme⁵ erhältlichen α -Chloroamine sollten ebenso wie α -Chloro-äther und in gewissem Sinne α -Chloro-thioäther¹ mit Natrium-nitramiden reagieren können. Wir fügten zur Durchführung dieser Reaktion α -chloriertes Amin **5** aus einer Umkehrfritte zu der gut gerührten Suspension der Natrium-nitramide **1a, b** in wasserfreiem Acetonitril, erhitzen das Gemisch 15 min lang zum Sieden und rührten über Nacht bei Raumtemperatur weiter; nach dem Aufarbeiten erhielten wir die Substanzen **6a-d** in befriedigender bis guter Ausbeute (Tabelle); *O*-Alkylierung wurde nicht beobachtet. Die Verbindungen **6a-c** erstarrten



beim Unterkühlen kristallin; das flüssige, äußerst hygroskopische **6d**, das durch Mannich-Reaktion nicht erhältlich war, konnte durch zweimaliges Fraktionieren über eine Vigreux-Kolonne einheitlich gewonnen werden.

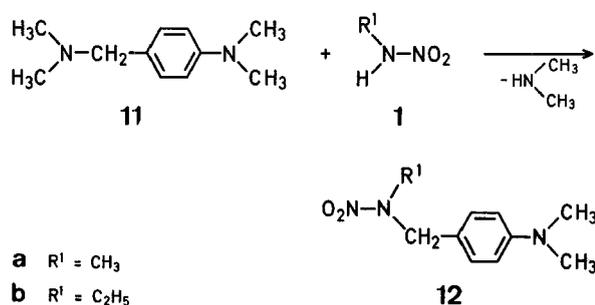
Auch Versuche, Amine durch Reaktion mit Alkylnitraminen in **6** überzuführen, verliefen erfolgreich⁶. So erhielten wir beispielsweise durch 48-stündiges Erhitzen von **1a** mit Bis-morpholino-methan (**7**) auf 130–160° ohne Lösungsmittel die Verbindung **6a**. Wurden die Komponenten **1a** und **7** in absolutem Dioxan 3 Stunden auf 70–90° erhitzt, so schieden sich bei anschließender Zugabe von Äther Kristalle des Salzes **8** ab; aus der Mutterlauge ließ sich jedoch **6a** isolieren.

Mittels der letzten Reaktionsvariante gelang es uns, aus Gramin (**9**) und Alkylnitraminen (**1**) in einer Skatylierungsreaktion⁷ die vinylogenen Aminomethyl-nitramine **10a** und



- a** R¹ = CH₃
b R¹ = C₂H₅

10b sowie aus 4-Dimethylamino-1-dimethylaminomethylbenzol (**11**) und **1** die phenylogenen Aminomethyl-nitramine **12a** und **12b** zu gewinnen.



- a** R¹ = CH₃
b R¹ = C₂H₅

Aminomethyl-nitramine (**6**); allgemeine Herstellungsverfahren:

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird das Natrium-alkylnitramid (0.1 mol, bei 120° getrocknet) in über Phosphor(V)-oxid destilliertem Acetonitril (100 ml) unter Feuchtigkeitsausschluß suspendiert. Man gibt aus einer Umkehrfritte Chloromethyl-dialkylamin (0.2 mol) hinzu und erhitzt 15 min lang zum Sieden. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man über Nacht bei Raumtemperatur weiter-rühren, trennt vom ausgefallenen Natriumchlorid und vom überschüssigen α -Chloro-amin ab und entfernt das Acetonitril am Rotavapor. Der Rückstand wird beim Unterkühlen in flüssigem Stickstoff fest und läßt sich aus Äthanol umkristallisieren.

Verbindung **6d** läßt sich nur nach zweimaliger Destillation über eine 15-cm-Vigreux-Kolonnen sauber erhalten. Es ist eine äußerst hygroskopische Flüssigkeit, die sich sehr leicht zersetzt, so daß sie nicht analysiert werden kann; n_D^{20} : 1.4647.

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ =4.66 (s, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-N<}$), 3.80 (q, 2H, H₃C-CH₂-N-NO₂, $J=7$ Hz), 2.70 (q, 4H, $J=7$ Hz), 1.25 (t, 3H, H₃C-CH₂-N-NO₂, $J=7$ Hz), 1.06 ppm (t, 6H, $J=7$ Hz).

Spaltung von Bis-morpholino-methan (**7**) mit Methylnitramin (**1a**) zu **6a**:

In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird Methylnitramin (3.8 g) in absolutem Dioxan (20 ml) gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit Bis-morpholino-methan (**7**) (18.6 g) versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur (schwache Gelbfärbung), dann noch 1 Stunde bei 70° und weitere 2 Stunden bei 90° (zunehmende Verfärbung nach Dunkelbraun). Zu dem abgekühlten Ansatz wird Äther (30 ml) hinzugefügt, auf -20° abgekühlt und ausgefallenes **8** abgesaugt. Beim Verdunsten der Lösungsmittel fällt **6a** kristallin an; Ausbeute: 2.2 g (25%).

Arbeitet man ohne Lösungsmittel und erhitzt 48 Stunden auf 130–140°, so erhält man **6a** in 39%iger Ausbeute.

Umsetzung von Alkylnitraminen (**1**) mit Gramin (**9**) zu **10**:

In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer und Rückflußkühler werden Gramin (0.01 mol) und Alkylnitramin (0.02 mol) in absolutem Dioxan (20 ml) auf 70–80° erhitzt (mit **1a** 25 Stunden, mit **1b** 48 Stunden). Hierbei tritt Braunfärbung ein, gleichzeitig entweicht Dimethylamin. Nach dem Erkalten wird hydrolysiert und das ausgefallene **10** abgetrennt.

10a; Ausbeute: 0.8 g (40%); F: 130–131° (aus Äthanol).

C₁₀H₁₁N₃O₂ ber. C 58.53 H 5.40 N 20.48
 (205.2) gef. 58.48 5.44 20.30

¹H-N.M.R. (Aceton-*d*₆): δ =10.33 (1H, breit, >N-H), 7.8 (m, 5H, 4H_{arom}+1H_{vinyl}), 5.23 (s, 2H), 3.30 ppm (s, 3H).

10b; Ausbeute 1.1 g (50%); F: 85–86° (aus Äthanol).

C₁₁H₁₃N₃O₂ ber. C 60.26 H 5.98 N 19.15
 (219.2) gef. 60.37 6.20 19.07

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ =8.45 (1H, breit, >N-H), 6.8–7.8 (m, 5H: 4H_{arom}+1H_{vinyl}) 5.17 (s, 2H), 3.77 (q, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7$ Hz), 1.14 ppm (t, 3H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7$ Hz).

Umsetzung von Alkylnitraminen (**1**) mit 4-Dimethylamino-1-dimethylaminomethylbenzol (**11**) zu **12**:

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer und Rückflußkühler werden 4-Dimethylamino-1-dimethylaminomethylbenzol (0.05 mol) und Alkylnitramin (0.1 mol) in absolutem Dioxan (80 ml) erhitzt (mit **1a**: 100 Stunden auf 70–80, mit **1b**: 24 Stunden zum Sieden). Nach dem Erkalten wird hydrolysiert, das ausgefallene **12** abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert.

12a; Ausbeute: 4.3 g (41%); farblose Nadeln, F: 122–123°.

C₁₀H₁₅N₃O₂ ber. C 57.40 H 7.23 N 20.08
 (209.2) gef. 57.54 7.35 19.76

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ =7.20 (d, 2H_{arom}, $J=8$ Hz), 6.70 (d, 2H_{arom}, $J=8$ Hz), 4.87 (s, 2H, $\text{-CH}_2\text{-N<}$), 3.27 (s, 3H), 2.94 ppm [s, 6H, $\text{-N(CH}_3)_2$].

12b; Ausbeute: 1.4 g (13%); farblose Nadeln, F: 71–72°.

C₁₁H₁₇N₃O₂ ber. C 59.17 H 7.68 N 18.82
 (223.3) gef. 59.20 7.51 18.85

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ =7.20 (d, 2H_{arom}, $J=8$ Hz), 6.70 (d, 2H_{arom}, $J=8$ Hz), 4.87 (s, 2H, $\text{-CH}_2\text{-N<}$), 3.77 (q, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7$ Hz), 2.97 [a, 6H, $\text{-N(CH}_3)_2$], 1.19 ppm (t, 3H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7$ Hz).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingang: 13. Juli 1973

- D. Thamer, B. Unterhalt, *Synthesis* **1973**, 303.
- B. Reichert, *Die Mannich-Reaktion*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959.
- A. P. N. Franchimont, *Rec. Trav. Chim.* **29**, 296 (1910).
- F. Chapman, P. G. Owston, D. Woodcock, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1638, 1641.
- H. Böhme, K. Hartke, *Chem. Ber.* **93**, 1305 (1960).
- Zur direkten Spaltung von Aminen mit α,ω -Dinitro-alkanen s. M. Mühlstädt, B. Schulze, *J. Prakt. Chem.* **313**, 205 (1971).
- H. Hellmann, G. Opitz, *α -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1960.