

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 879–884 (1978)

Bernard Unterhalt und Felix Leiblein*

Nitramine, 11. Mitt.¹⁾

Umsetzungen mit Chlormethyl-alkylnitraminen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 28. November 1977)

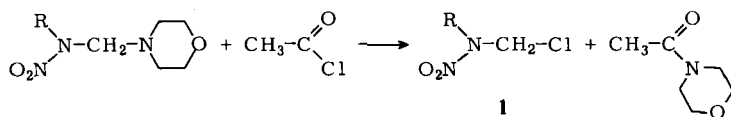
Die Chlormethyl-alkylnitramine 1a–c werden mit einigen organischen Nucleophilen umgesetzt und liefern z. B. Methoxymethyl-alkylnitramine 2, Phenoxy-methyl-alkylnitramine 3 sowie Alkyl-nitraminomethyl-methantricarbonsäureäthylester 4, -phthalimide 5 und -saccharine 6. Mit Natriumbenzoat entstehen die Ester 7, mit Natrium-benzolsulfonat die Sulfone 8.

Nitramines, XI: Reactions with Alkyl(chloromethyl)nitramines

Reaction between the alkyl(chloromethyl)nitramines 1a–c and some organic nucleophiles leads to alkyl(methoxymethyl)nitramines 2, alkyl(phenoxy-methyl)nitramines 3, ethyl(alkylnitraminomethyl)methanetricarboxylates 4, (alkylnitraminomethyl)-phthalimides 5 and -saccharins 6. With sodium benzoate the esters 7 and with sodium benzenesulfonate the sulfones 8 are formed.

Natrium-alkylnitramide reagieren mit α -Chlor-dialkyläthern u. a. zu Alkoxy-methyl-alkylnitraminen²⁾; mit α -Chlor-dialkylthioäthern verläuft die Reaktion nach unseren Erfahrungen völlig unbefriedigend. Wir konnten jedoch die gewünschten Alkylthio-methyl-alkylnitramine darstellen, indem wir Chlormethyl-alkylnitramine 1 mit Thio-alkoholaten umsetzten³⁾.

Chlormethyl-alkylnitramine 1a–c sind, wie schon *Majer* und *Denkstein* für 1a beschrieben⁴⁾, durch *Böhme*-Spaltung leicht zugänglich.



a: R = CH₃; b: R = C₂H₅; c: R = n-C₃H₇

* Teil der Dissertation, F. Leiblein, Marburg 1977.

1 10. Mitt.: B. Unterhalt und D. Thamer, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 602 (1977).

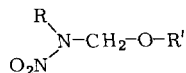
2 B. Unterhalt und D. Thamer, Synthesis 1973, 302.

3 D. Thamer und B. Unterhalt, Synthesis 1973, 303.

4 J. Majer und J. Denkstein, Collect. Czech. Chem. Commun. 31, 2547 (1966).

Man erhitzt Morpholinomethyl-alkylnitramin und Acetylchlorid 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler, entfernt nach dem Erkalten N-Acetylmorpholin und überschüssiges Acetylchlorid und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Die kovalent gebauten Verbindungen 1a–c verfügen über ähnliche Reaktivität wie die salzartigen Chlormethyl-dialkylamine, sind aber nicht so feuchtigkeitsempfindlich.

Für uns war zunächst das Verhalten von 1a–c gegenüber organischen Nucleophilen von Interesse. Arbeiteten wir in Alkoholen als Lösungsmittel, so reagierten diese ebenfalls mit 1a–c, und wir erhielten Gemische aus den gewünschten Produkten und den Äthern der allgemeinen Formel 2. Die Verbindungen 2a–c ließen sich beispielsweise schon nach 2stdg. Rühren von 1a–c in reinem Methanol in guter Ausbeute isolieren (Tab. 1). Deshalb versuchten wir, auf andere Lösungsmittelsysteme auszuweichen und wählten für die weiteren Nitraminomethylierungen trockenes Aceton. In diesem Medium reagierte z. B. Natriumphenolat nach 5stdg. Rückflußerhitzen unter Bildung der Phenoxyethyl-alkylnitramine 3a–c (Tab. 1).



2: R' = CH₃ 3: R' = C₆H₅

a: R = CH₃; b: R = C₂H₅; c: R = n-C₃H₇

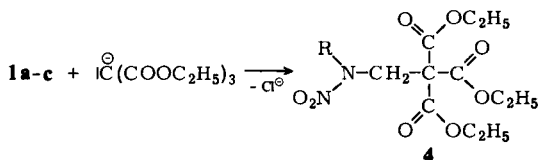
Tab. 1: Methoxymethyl-alkylnitramine 2 und Phenoxyethyl-alkylnitramine 3

Nr.	Sdp. _{0,05}	n _D ²⁰	Ausb. (%)	Summenf. (MG)	Ber.: Gef.:	C	Analysen H N**
2a*	32–33	1,4531	81	C ₃ H ₈ N ₂ O ₃ (120,1)		30.0 29.7	6.71 6.68
2b*	37–38	1,4521	83	C ₄ H ₁₀ N ₂ O ₃ (134,1)		35.8 35.7	7.51 7.51
2c	40–41	1,4523	58	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ (148,2)		40.5 40.1	8.16 8.27
3a	101–103	Schmp. 47–48 ^{o***}	71	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ (182,2)		52.7 52.6	5.53 5.57
3b	95–97	1,5329	56	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (196,2)		55.1 55.1	6.16 6.06
3c	93–94	1,5272	76	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ (210,2)		57.1 57.0	6.71 6,74
							18.9 19.0
							15.4 15.5
							14.3 14.0
							13.3 13.5

* s. auch unter²⁾; ** bei 2a und 2b war N nicht zu bestimmen. *** aus Methanol.

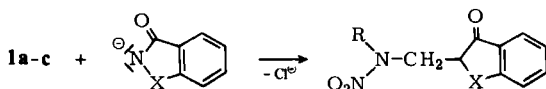
Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃ lehrt, daß das Singulett der Methylen-Gruppe der Methyläther bei δ = 5,11–5,15 ppm erscheint und das der Phenyläther nach δ = 5,58–5,60 ppm verschoben ist.

Während Natrium-malonester, Natrium-malononitril und die Natriumsalze von Monoalkyl- und Monoaryl-malonestern überhaupt nicht reagierten, setzte sich das Natrium-Salz des Methantricarbonsäuretriäthylesters in trockenem Aceton mit 1a–c zu den hochviskosen, im Feinvakuum destillierbaren Alkylnitraminomethyl-methantricarbonsäureäthylestern 4a–c um. Im IR-Spektrum ist bei 1730 cm^{-1} eine intensive Carbonylbande zu sehen, die asymmetrische und die symmetrische NO_2 -Valenzschwingung erscheinen bei 1525 cm^{-1} und 1295 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) zeigt neben den anderen Signalen das Singulett der Methylenprotonen bei $\delta = 4,73\text{ ppm}$.



a: R = CH_3 ; b: R = C_2H_5 ; c: R = $n\text{-C}_3\text{H}_7$

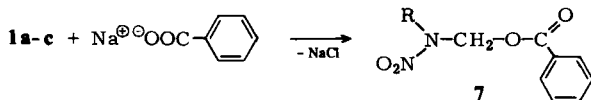
Ließen wir 1a–c, in trockenem Aceton gelöst, zu dem in dem gleichen Lösungsmittel suspendierten Phthalimid-Kalium bzw. Saccharin-Natrium hinzutropfen und erhitzen 4 Std. zum Rückfluß, so fielen nach dem Erkalten bei der Zugabe von Wasser die farblosen kristallinen Alkylnitraminomethyl-phthalimide 5a–c bzw. -saccharine 6a–c aus (Tab. 2). 6a–c hatten den süßen Geschmack des Grundkörpers eingebüßt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6) liegen die Methylenprotonen von 5a–c bei $\delta = 5,60\text{--}5,65\text{ ppm}$, bei 6a–c sind sie nach $\delta = 5,83\text{--}5,87\text{ ppm}$ verschoben.



5: X = $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$ 6: X = $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

a: R = CH_3 ; b: R = C_2H_5 ; c: R = $n\text{-C}_3\text{H}_7$

Aufgrund der guten Beweglichkeit des Chloratoms in 1a–c war auch eine rasche Umsetzung mit Salzen von Carbonsäuren zu erwarten. Wir ließen eine Suspension von Natriumbenzoat in trockenem Aceton nach der Zugabe von 15 Std. am Rückflußkühler sieden und konnten nach dem Aufarbeiten die Ester 7a–c als ölige Flüssigkeiten isolieren. 7a erstarrte beim Stehenlassen und wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert, 7b und 7c waren durch Hochvakuumdestillation rein zu erhalten.



a: R = CH_3 ; b: R = C_2H_5 ; c: R = $n\text{-C}_3\text{H}_7$

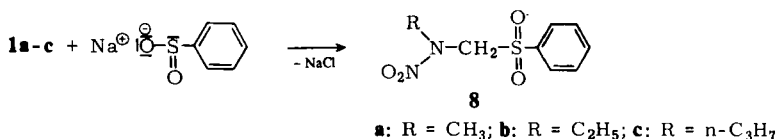
Tab. 2: Alkylnitraminomethyl-phthalimide 5 und Alkylnitraminomethyl-saccharine 6

Nr.	Schmp. °*	IR	Ausb. (%)	Summenf. (MG)	Ber.: Gef.:	C	Analysen		
		>C=O(cm ⁻¹)					H	N	S
5a	132–133	1770	64	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₄ (235,2)		51.1	3.85	17.9	
		1705				50.9	3.81	18.0	
5b	118–119	1770	71	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₄ (249,2)		53.0	4.45	16.9	
		1705				52.9	4.48	17.1	
5c	89–90	1775	58	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄ (263,2)		54.8	4.98	16.0	
		1725				54.7	4.98	16.0	
≥C=O/-SO ₂ -									
6a	163–164	1730	70	C ₉ H ₉ N ₃ O ₅ S (271,3)		39.9	3.34	15.5	11.8
		1340/1120				40.0	3.30	15.4	11.7
6b	170–171	1740	64	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₅ S (285,3)		42.1	3.89	14.7	11.2
		1340/1125				42.0	3.81	14.7	11.2
6c	111–112	1735	67	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₅ S (299,3)		44.1	4.38	14.0	10.7
		1330/1120				44.1	4.27	14.0	10.9

* 5 aus Methanol, 6 aus Äthanol

Das Singulett der Methylenprotonen von 7a–c liegt im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) bei δ = 5,98–6,00 ppm, also bei sehr niedriger Feldstärke.

Schließlich beschäftigten wir uns mit der Reaktion zwischen 1a–c und Natriumbenzolsulfonat, handelt es sich hier doch um den nucleophilen Angriff eines ambidenten Anions. Wir arbeiteten zunächst in dem unpolaren Lösungsmittel Benzol und konnten die Phenylsulfonylmethyl-alkylnitramine 8a–c gewinnen⁵⁾



Die Struktur von 8 wurde durch IR-Spektroskopie, ¹H-NMR-Spektroskopie und unabhängige Synthese gesichert. So stellten wir aus 1a–c und Natrium-thiophenolat die zugehörigen Thioäther her und überführten diese mit Phthalmonopersäure in die Sulfone³⁾, die mit 8 in allen Eigenschaften übereinstimmten. Sämtliche Versuche, die isomeren Sulfinsäureester zu isolieren, schlugen fehl. Weder die Zugabe von Lewis-säuren noch der Einsatz polarer Lösungsmittel noch die Verwendung von Silber-benzol-

5 s. dazu die Umsetzung zwischen Arensulfonaten und Monohalogendimethyläther: K. Schank und A. Weber, *Synthesis* 1970, 367.

sulfinat führten zum Erfolg. Es fielen immer die Sulfone 8 an. Allerdings ist nicht völlig auszuschließen, daß die Ester intermediär entstehen und sich in die thermodynamisch stabileren Sulfone umlagern.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

NMR-Spektrometer A 60 A und T 60 Varian (TMS als int. Stand., 40°); IR-Spektrometer 257 Perkin Elmer; Schmp. mit dem Linström-App. (ohne Kor.); 185 CHN-Analyzer „Hewlett-Packard“, S- und Cl-Bestimmung n. *Schöniger*.

Chlormethyl-n-propylnitramin (1c)

80,0 g Morpholinomethyl-n-propylnitramin werden mit 800 ml Acetylchlorid 1 Std. unter Feuchtigkeitsschluß am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten entfernt man das gebildete N-Acetyl-morpholin und überschüssiges Acetylchlorid und destilliert den Rückstand über eine Vigreux-Kolonne. Sdp._{0,05} = 35–36°, Ausb. 41 g (68 % d. Th.). C₄H₉ClN₂O₂ (152,6)* Ber.: N 18,4 Cl 23,2; Gef.: N 18,1 Cl 23,3; ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1,00 (tr., J = 7 Hz, -CH₃), = 1,77 (m, J = 7 Hz, -CH₂-CH₂-CH₃), = 3,80 (tr., J = 7 Hz, -CH₂-CH₂-N<), = 5,67 (s, 2H)

Methoxymethyl-alkylnitramine 2

0,03 mol 1a–c werden in 20 ml absol. Methanol 2 Std. unter Feuchtigkeitsschluß bei Raumtemp. gerührt. Man engt ein und destilliert den Rückstand (s. Tab. 1).

Phenoxymethyl-alkylnitramine 3

Zu einer Suspension von 0,02 mol Natriumphenolat in 30 ml wasserfreiem Aceton werden 0,02 mol Chlormethyl-alkylnitramin 1a–c in 20 ml Aceton hinzugegotropft. Man erhitzt 5 Std. zum Sieden, gießt nach dem Erkalten in Wasser ein, extrahiert mit Diäthyläther, trocknet über Calciumchlorid, engt ein und destilliert evtl. i. Hochvak. (Tab. 1).

Alkylnitraminomethyl-methantricarbonsäuretriäthylester 4

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift für 3, Ansatz: 0,015 mol des Natrium-Salzes.
 4a: Sdp._{0,05} = 122–124°, n_D²⁰ = 1,4589, Ausb.: 4,5 g (93 % d. Th.). C₁₂H₂₀N₂O₈ (320,3) Ber.: C 45,0 H 6,29 N 8,8; Gef.: C 45,7 H 6,32 N 8,5.
 4b: Sdp._{0,05} = 127–128°, n_D²⁰ = 1,4578, Ausb.: 3,9 g (78 % d. Th.). C₁₃H₂₂N₂O₈ (334,3) Ber.: C 46,7 H 6,63 N 8,4; Gef.: C 47,7 H 6,87 N 7,4*.
 4c: Sdp._{0,05} = 134–135°, n_D²⁰ = 1,4572, Ausb.: 4,1 g (78 % d. Th.). C₁₄H₂₄N₂O₈ (348,3) Ber.: C 48,3 H 6,94 N 8,0; Gef.: C 48,5 H 6,99 N 7,1*.

Alkylnitraminomethyl-phthalimide 5, -saccharine 6, -benzoate 7

Die Darstellung erfolgte analog 3 und 4, für 5 und 6 s. Tab. 2.

7a: Schmp. 53–54° (verd. Äthanol), Ausb.: 2,3 g (71 % d. Th.). C₉H₁₀N₂O₄ (210,2) Ber.: C 51,4 H 4,80 N 13,3; Gef.: C 51,4 H 4,77 N 13,4.

* C und H waren wegen der Flüchtigkeit der Substanz nicht zu bestimmen.

* N war wegen des hohen Dampfdrucks der Substanzen nicht bestimmbar.

7b: Sdp._{0,05} = 105–106°, n_D^{20} = 1,5350, Ausb.: 2,4 g (71 % d. Th.). C₁₀H₁₂N₂O₄ (224,2) Ber.: C 53,6 H 5,39 N 12,5; Gef.: C 53,5 H 4,77 N 12,5.

7c: Sdp._{0,05} = 111–112°, n_D^{20} = 1,5292, Ausb.: 2,6 g (72 % d. Th.). C₁₁H₁₄N₂O₄ (238,3) Ber.: C 55,5 H 5,92 N 11,8; Gef.: C 55,4 H 5,86 N 11,8.

Phenylsulfonylmethyl-alkylnitramine 8

Zu einer Suspension von 3,3 g Natrium-benzolsulfat in 20 ml trockenem Benzol wird eine Lösung von 0,02 mol Chlormethyl-alkylnitramin 1a–c in 10 ml Benzol hinzuge tropft, 2 Std. zum Sieden erhitzt, nach dem Erkalten auf Eis gegossen, mit Diäthyläther extrahiert, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

8a: Schmp. 118–119° (Äthanol), Ausb.: 3,2 g (69 % d. Th.). C₈H₁₀N₂O₄S (230,2) Ber.: C 41,7 H 4,37 N 12,2 S 13,9; Gef.: C 41,7 H 4,39 N 12,3 S 13,8.

8b: Schmp. 109–110° (Äthanol), Ausb.: 3,3 g (67 % d. Th.). C₉H₁₂N₂O₄S (244,3) Ber.: C 44,3 H 4,95 N 11,5 S 13,1; Gef.: C 44,1 H 4,89 N 11,5 S 13,2.

8c: Schmp. 92–94° (CCl₄), Ausb.: 2,5 g (48 % d. Th.). C₁₀H₁₄N₂O₄S (258,3) Ber.: C 46,5 H 5,46 N 10,9 S 12,4; Gef.: C 46,5 H 5,36 N 10,4 S 12,4.

Anschrift: Prof. Dr. B. Unterhalt, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn.

[Ph 934]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 884–889 (1978)

Alfred Kreutzberger^{*)} und Swanhild Leyke-Röhling

Analgetika, 6. Mitt.¹⁾

Fluoralkylsubstituierte 2-(Diäthylamino)pyrimidine

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 7. Dezember 1977)

Durch Kondensation des 1,1-Diäthylguanidins (1) mit den entsprechend substituierten fluorierten β -Diketonen 2a–h können fluoralkylsubstituierte 2-(Diäthylamino)pyrimidine 3 gewonnen werden, die zusätzliche kerngebundene einfache Alkylgruppen, verzweigt-kettig aliphatische Substituenten oder heterocyclische Ringe tragen.

* Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 37. Internationalen Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften der Fédération Internationale Pharmaceutique, Den Haag/Niederlande, September 1977.

1 5. Mitt.: A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 351 (1978).