Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 251–256 (1983)

Über Hexahydrotriazine, 5. Mitt.[1]

Hexahydro-s-triazin-Spaltung und Umsetzung mit N-monosubstituierten Formamiden und Lactamen

Hans Möhrle*, Ulrich Scharf und Eggert Rühmann

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 26. Februar 1982

Die Spaltung 1,3,5-trialkylsubstituierter Hexahydro-s-triazine mit Chlorwasserstoff führt bei tiefen Temperaturen zu Methyleniminiumsalzen und Bis(chlormethyl)-alkylaminen, die in situ mit N-monosubstituierten Formamiden oder Lactamen zu *Mannich*produkten umgesetzt werden können.

Hexahydrotriazines, V: Cleavage of Hexahydro-*s*-triazines and Reaction with *N*-monosubstituted Formamides and Lactams

The cleavage of 1,3,5-trialkylhexahydro-*s*-triazines with hydrogen chloride at low temperature gives methyleniminium salts and bis(chloromethyl)alkylamines, which can react in situ with *N*-monosubstituted formamides or lactams to yield *Mannich* products.

N-monosubstituierte Formamide können mit Formaldehyd und sekundären Aminen glatt zu den N-*Mannich*basen umgesetzt werden[2,3]. Versuche, diese Aminomethylierung mit primären Aminen durchzuführen, scheiterten, da aus dem Aldehyd und den Aminen lediglich die Hexahydro-s-triazine entstanden.

Ausschließlich bei N-primären tert.-Alkylaminen, die praktisch nur Schiff'sche Basen und keine cyclischen Trimere bilden, hatte diese Methode Erfolg[1]. Dabei konnte auch festgestellt werden, daß die N-Aralkyl-N-tert.-alkylaminomethylformamide relativ säurestabil waren. Deshalb schien es möglich, die entsprechenden N-*Mannich*basen von „normalen" primären Aminen auf einem Weg zu gewinnen, der bei der Darstellung von Aminomethylphenolen primärer Amine benutzt worden war[4].

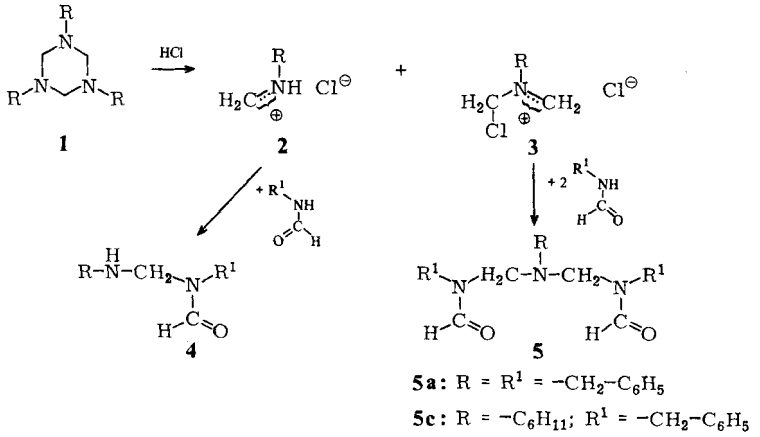
1,3,5-trisubstituierte Hexahydrotriazine **1** werden bei tiefer Temperatur mit 3 mol Chlorwasserstoff zu dem Methyleniminiumsalz **2** und dem Bis(chlormethyl)-alkylamin **3** gespalten. Anschließender Umsatz mit N-monosubstituiertem Formamid sollte aus **2** zum Aminoalkylprodukt **4** und aus **3** zur Bisverbindung **5** führen.

Tatsächlich gelang auf diese Weise die Isolierung von Substanzen des Typs **4** recht glatt.

Auch das Benzylamino-N,N-bis[methyl-(N-benzylformamid)] **(5a)**, als Vertreter der „Dimere" **5**, konnte in guter Ausbeute durch einen Säuren-Basen-Trennungsgang aus dem Filtrat des Ansatzes gewonnen werden.

0365-6233/83/0303-0251 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983



5a: R = R^1 = $-CH_2-C_6H_5$

5c: R = $-C_6H_{11}$; R^1 = $-CH_2-C_6H_5$

	R	R^1
4a	$-CH_2-C_6H_5$	$-CH_2-C_6H_5$
4b	$-CH_2-C_6H_5$	$-C_2H_5$
4c	$-C_6H_{11}$	$-CH_2-C_6H_5$
4d	$-C_6H_{11}$	$-CH_3$
4e	$-C_2H_5$	$-CH_2-C_6H_5$

Aber schon bei dem Versuch, aus 1,3,5-Tricyclohexylhexahydro-s-triazin **(1c)** auf die gleiche Weise **5c** zu erhalten, traten Schwierigkeiten auf. Im DC war zwar ein Fleck erkennbar, der nach dem erwarteten Rf-Wert dem Amino-N,N-bismethylcarbonamid **5c** entsprechen konnte, dennoch gelang es bei der Aufarbeitung des Ansatzes in einem Säuren-Basen-Trennungsgang nur, das Aminomethylcarbonamid **4c** in ca. 20proz. Ausbeute zu isolieren.

Zur Klärung der Ursache für das verschiedenartige Verhalten der beiden Triazine wurde untersucht, welche Auswirkungen überschüssiger Chlorwasserstoff bei der Spaltung auf den Reaktionsverlauf ausübt. Dazu wurden 0,01 mol **1a** zusätzlich mit 0,06 bzw. 0,09 mol trockenem Chlorwasserstoff gespalten und die Spaltprodukte mit 0,03 mol N-Benzylformamid umgesetzt. Aus diesen Versuchen resultierte, daß sich der Anteil des Diamids **5a** mit steigender Chlorwasserstoffzufuhr zugunsten des Aminomethylcarbonamids **4a** verringerte.

Wie Tab. 1 weiter zeigt, bleibt die Menge des bei der HCl-Spaltung von **1a** entstehenden Benzylamin-Hydrochlorids etwa konstant, während **5a** ungefähr in dem Maße abnimmt, wie der Anteil an **4a** zunimmt. Das läßt den Schluß zu, daß die HCl-Spaltung von **1a** unabhängig von der Größe des HCl-Überschusses grundsätzlich zum gleichen Verhältnis

Tab. 1: *Auswirkung von überschüssigem HCl auf die Spaltung*

HCl-Menge pro mol **1a**	3 mol	6 mol	9 mol
Benzylamin-HCl	62 %	53 %	49 %
5a	56 %	40 %	29 %
4a	28 %	55 %	63 %

an Spaltprodukten führt und die scheinbare Änderung der Produktverteilung lediglich sekundär durch Hydrolyse des Diamids **5a** zum sekundären Amin **4a** verursacht wird.

Aufgrund dieser Erfahrungen erfolgte nunmehr die Spaltung des Triazins **1c** mit exakt 3 mol Chlorwasserstoff bei anschließender Umsetzung der Produkte mit N-Benzylformamid.

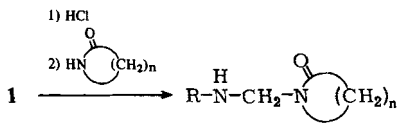
Da aber offenbar selbst durch schnellste Aufarbeitung in einem Säuren-Basen-Trennungsgang die Hydrolyse des erwarteten Diamids **5c** nicht vermieden werden konnte, wurde die Reaktionslösung nach Abtrennung des Cyclohexylamin-Hydrochlorid-Niederschlages konzentriert und sofort sc getrennt. Dadurch gelang es zwar, **5c** zu isolieren, jedoch zeigt die geringe Ausbeute von nur 9 %, daß diese Verbindung unter den Reaktionsbedingungen wesentlich hydrolyseempfindlicher ist als das entsprechende Diamid **5a**.

Aminomethylierung von Lactamen mit primären Aminen

Lactame wurden u.W. bisher nur mit sekundären Aminen aminomethyliert[5,6].

Das Verhalten der Lactame entspricht in vielen Fällen dem der Säureamide, etwa in Tautomerie- und Mesomeriemöglichkeiten[7]. Dabei kann die C-N-Bindung partiellen Doppelbindungscharakter annehmen. Da *Huisgen* et al.[8] nachweisen konnten, daß Lactame bis zu einer Ringgröße von neun Ringgliedern ebenso wie die Formamide[9] bevorzugt in der *cis*-Form vorliegen, wählten wir für unsere Untersuchungen 5- bis 7-gliedrige Lactame.

In allen Fällen konnten in der beschriebenen Weise mit verschiedenen 1,3,5-trisubstituierten Hexahydro-s-triazinen stabile N-*Mannich*basen dargestellt werden.



6-9

	R	n
6	$-CH_2-C_6H_5$	5
7	$-CH-C_6H_5$	4
8	$-C_6H_{11}$	3
9	$-C_2H_5$	5

Damit ist der Spaltungsmodus der Hexahydrotriazine bestätigt[4] und die präparative Verwendbarkeit zur Aminomethylierung von N-substituierten Formamiden und Lactamen gegeben.

Amino-bisprodukte sind dagegen nur bei guter Säurestabilität durch dieses Verfahren zugänglich.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.[10]. Weitere exp. und spektroskop. Daten s.[11,12].

Aminomethylierung von N-monosubstituierten Formamiden mit 1,3,5-trisubstituierten Hexahydro-s-triazinen (allg. Vorschrift)

In einer ausgeflammten Frittenapparatur, die es erlaubte, ohne Zutritt von Luftfeuchtigkeit zu arbeiten, wurden 75 ml absol. Ether auf −40° abgekühlt. In diese Lösung wurden 0,03 mol trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die etherische Lösung wurde tropfenweise mit 0,01 mol 1,3,5-trisubstituiertem Hexahydro-s-triazin, in 20 ml absol. Ether gelöst, versetzt, wobei sich ein gallertiger Niederschlag abschied, der allmählich kristallin wurde. Nach 1 h wurde der Niederschlag isoliert, wiederholt mit absol. Ether in Portionen von etwa 30 ml gewaschen und in 50 ml absol. Acetonitril gelöst oder suspendiert. Zu dieser Lösung oder Suspension wurden tropfenweise unter Rühren innerhalb 5 min 0,03 mol N-monosubstituiertes Formamid, in 30 ml absol. Acetonitril gelöst, gegeben. Die klare Lösung wurde noch 5 bis 10 min bis zum Beginn der Kristallbildung gerührt.

Nach 12 h wurde der Niederschlag abgetrennt. Er bestand in der Regel aus dem Hydrochlorid der *Mannich*-Base und dem Hydrochlorid des entsprechenden primären Amins. Durch fraktionierte Kristallisation konnte das Hydrochlorid der *Mannich*-Base in ca. 30proz. Ausb. analysenrein erhalten werden. Das Filtrat wurde konzentriert und in einem Säuren-Basen-Trennungsgang aufgearbeitet bzw. über eine Säule getrennt.

N-Benzylaminomethyl-N-benzylformamid **(4a)**

Aus 1,3,5-Tribenzylhexahydro-s-triazin **(1a)** und N-Benzylformamid. Schmp.: 64° (Ether). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,24 + 4,10 (2s, 2H, >N-CH_2-N<, Rotamere). $C_{16}H_{18}N_2O$ (254,3) Ber.: C 75,6 H 7,13 N 11,0; Gef.: C 75,6 H 7,02 N 11,0. Mol. Masse 254 (ms).

N-Benzylaminomethyl-N-ethylformamid·HCl (**4b**·HCl)

Aus **1a** und N-Ethylformamid. Schmp.: 121° (Ethanol/Ether); (Base ölig). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,08 („s", 2H, >N-CH_2-N<, Rotamere). $C_{11}H_{17}N_2OCl$ (228,7) Ber.: C 57,8 H 7,56 N 12,3; Gef.: C 57,7 H 7,43 N 12,3. Mol. Masse (Base) Ber.: 192,3 Gef.: 192 (ms).

N-Cyclohexylaminomethyl-N-benzylformamid **(4c)**

Aus 1,3,5-Tricyclohexylhexahydro-s-triazin **(1c)**[10] und N-Benzylformamid. Schmp.: 90° (Ether). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,41 + 4,28 (2s, 2H, >N-CH_2-N<, Rotamere). $C_{15}H_{22}N_2O$ (246,3) Ber.: C 73,1 H 9,00 N 11,4; Gef.: C 73,4 H 8,96 N 11,6 Mol. Masse 246 (ms).

N-Cyclohexylaminomethyl-N-methylformamid·HCl (**4d**·HCl)

Aus **1c** und N-Methylformamid. Schmp.: 119° (Ethanol/Ether); (Base ölig). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,70 + 4,55 (2s, 2H, >N-CH_2-N<, Rotamere). $C_9H_{19}N_2OCl$ (206,8) Ber.: C 52,3 H 9,26 N 13,6; Gef.: C 52,0 H 9,20 N 13,6. Mol. Masse (Base) Ber.: 170,4 Gef.: 170 (ms).

N-Ethylaminomethyl-N-benzylformamid·HCl (**4e**·HCl)

Aus 1,3,5-Triethylhexahydro-s-triazin (**1e**)[10] und N-Benzylformamid. Schmp.: 123° (Ethanol/Ether); (Base ölig). ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ(ppm) = 4,55 + 4,30 (2s, 2H, >N-CH_2-N<, Rotamere). $C_{11}H_{17}N_2OCl$ (228,7) Ber.: C 57,8 H 7,56 N 12,3; Gef.: C 57,6 H 7,29 N 12,3.

Benzylamino-N,N-bis[methyl-(N-benzylformamid)] (**5a**)

Aus **1a** und N-Benzylformamid. Aufarbeitung erfolgte in einem Säuren-Basen-Trennungsgang. Schwefelsaure Benzolphase: **5a**, sowie nicht umgesetztes N-Benzylformamid. Schwefelsaure Etherphase: restliches N-Benzylformamid. Alkalische Dichlormethanphase: **4a** und restliches Benzylamin. **5a:** Schmp.: 111° (Dichlormethan/Petrolether). Ausb.: 2,25 g (56 % bez. auf 1/3 mol **1a**). IR(KBr): 1670 cm^{-1} (N-C=O). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,09; 4,03; 3,99; 3,91 (4s, 4H, >N-CH_2-N-CH_2-N<, Rotamere). $C_{25}H_{27}N_3O_2$ (401,5) Ber.: C 74,8 H 6,78 N 10,5; Gef.: C 74,7 H 7,03 N 10,3. Mol. Masse 401 (ms).

Cyclohexylamino-N,N-bis[methyl-(N-benzylformamid)] (**5c**)

Aus **1c** und N-Benzylformamid. Darstellung wie **5a**. Isolierung von **5c** durch sc Trennung. (Kieselgel Merck, Korngröße: 0,2–0,5 mm; Elutionsmittel: Ethanol/Chloroform/Cyclohexan 1/7/2; Säule 70 × 2,5 cm). Schmp.: 54° (Petrolether). Ausb.: 0,34 (8,7 % bez. auf 1/3 mol **1c**). IR(KBr): 1665 cm^{-1} (N-C=O). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,13; 4,09; 4,05; 3,95 (4s, 4H, >N-CH_2-N-CH_2-N<, Rotamere). $C_{24}H_{31}N_3O_2$ (393,5) Ber.: C 73,3 H 7,94 N 10,7; Gef.: C 73,1 H 7,90 N 10,8. Mol. Masse 393 (ms).

Aminomethylierung von Lactamen mit 1,3,5-trisubstituierten Hexahydro-s-triazinen

Entsprechend der Vorschrift für die Darstellung der *Mannich*basen von N-monosubstituierten Formamiden konnten Lactame aminomethyliert werden. Die Ausb. betrugen ca. 30 %.

N-Benzylaminomethyl-ε-caprolactam (**6**)

Aus **1a** und ε-Caprolactam. Schmp.: 73° (Ether). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,30 (s, 2H, >N-CH_2-N<). $C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3) Ber.: C 72,4 H 8,67 N 12,1; Gef.: C 72,7 H 8,57 N 11,9 Mol. Masse 232 (ms).

N-Benzylaminomethyl-2-piperidon (**7**)

Aus **1a** und 2-Piperidon. Schmp.: 56° (Ether). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,30 (s, 2H, >N-CH_2-N<). $C_{13}H_{18}N_2O$ (218,3) Ber.: C 71,5 H 8,31 N 12,8; Gef.: C 71,3 H 8,56 N 12,9. Mol. Masse 218 (ms).

N-Cyclohexylaminomethyl-2-pyrrolidon·HCl (**8**·HCl)

Aus **1c** und 2-Pyrrolidon. Schmp.: 144° (Ethanol/Ether). (Base ölig). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,55 (s, 2H, >N-CH_2-N<). $C_{11}H_{21}N_2OCl$ (232,7) Ber.: 56,8 H 9,10 N 12,1; Gef.: C 56,8 H 8,95 N 12,1. Mol. Masse (Base) Ber.: 196,3 Gef.: 196 (ms).

N-Ethylaminomethyl-ε-caprolactam·HCl (**9**·HCl)

Aus **1e** und ε-Caprolactam. Schmp.: 115° (Ethanol/Ether). (Base ölig). ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 4,70 (t, 2H, nach D_2O-Austausch s, >N-CH_2-N<). $C_9H_{19}N_2OCl$ (206,7) Ber.: C 52,3 H 9,26 N 13,6 Gef.: C 52,1 H 9,16 N 13,5.

Literatur

1 4. Mitt.: H. Möhrle, U. Scharf, E. Rühmann u. R. Schmid, Arch. Pharm. (Weinheim) *316,* 222 (1983).
2 H. Möhrle und P. Spillmann, Tetrahedron *25,* 5595 (1969).
3 H. Möhrle und P. Spillmann, Tetrahedron *26,* 4895 (1970).
4 H. Möhrle und U. Scharf, Arch. Pharm. (Weinheim) *313,* 435 (1980).
5 H. R. Meyer, Kunstst. Plast. (Munich) *3,* 160 (1956); C. A. *52,* 11781 (1958).
6 C.C. Boubardieri und A. Taurius, Can. J. Chem. *33,* 923 (1955).
7 Th. Wieland in Houben-Weyl-Müller, 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 514, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
8 R. Huisgen und H. Walz, Chem. Ber. *89,* 2616 (1956); *90,* 1437 (1957).
9 H. Kessler, Angew. Chem. *80,* 201 (1968).
10 H. Möhrle und U. Scharf, Pharmazie *33,* 784 (1978).
11 Dissertation *U. Scharf,* FU Berlin 1974.
12 Dissertation *E. Rühmann,* FU Berlin 1979.
13 H. Möhrle und U. Scharf, Arch. Pharm. (Weinheim) *307,* 51 (1974). [Ph 572]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316,* 256–263 (1983)

Stereochemie der Reformatsky-Reaktion von 2-Alkylcyclohexanonen mit α-Brommethylacrylsäureethylester

Werner Gajewski[1)] und Gerhard Rücker*

Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 26. Februar 1982

Für spiro- α-Methylen- γ-butyrolactone, welche durch *Reformatsky*-Reaktion aus 2-Alkyl-cyclohexanonen und α-Brommethylacrylsäureethylester hergestellt wurden, wird eine Beziehung zwischen der chemischen Verschiebung der C-Atome 4,5 und 9 im ^{13}C-NMR-Spektrum und der konformativen Anordnung des Lactonsauerstoffs abgeleitet. Sie wird durch CD-Messung am Pyrazolin-Derivat eines der Lactone bestätigt. Aus der Strukturzuordnung der Reaktionsprodukte folgt, daß bei der Synthese die *trans*-Addition der metallorganischen Verbindung bezüglich des Substituenten in 2-Stellung begünstigt ist.

Stereochemistry of the Reformatsky Reaction of 2-Alkylcyclohexanones with Ethyl α-(Bromomethyl)acrylate

A relation between the chemical shifts of the ^{13}C-NMR signals of the carbon atoms 4, 5 and 9 and the conformation of the lactone oxygen was found for spiro-α-methylene-γ-butyrolactones prepared by the *Reformatsky* reaction of 2-alkylcyclohexanones with ethyl α-(bromomethyl)acrylate. It was confirmed by CD measurements on the pyrazoline derivative of one of the lactones. From the structures of the reaction products it was deduced, that *trans* addition (relative to the substituent at position 2) of the organometallic reagent is prefered.

0365-6233/83/0303-0256 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983