Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 411–417 (1984)

Über Umsetzungsprodukte von *N*-(Diphenylmethylen)aminomethanol

Horst Böhme* und Günther Braun

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 24. Februar 1983

N-(Diphenylmethylen)aminomethanol **(2)** wird über seine Lithiumverbindung **4** mit aliphatischen Säurechloriden, α-Halogenethern oder Chlortrimethylsilan in die Substitutionsprodukte **5, 10** und **11** übergeführt. Mit Nucleophilen wie Natriummethanolat, 2-Methyl-indandion-(1,3)-natrium oder Natriumcyanid reagiert das Acetoxyderivat **5a** vermutlich über intermediär gebildetes 1,1-Diphenyl-2-azaalleniumkation unter *N-O-*, *C-C-* bzw. *N-C*-Verknüpfung zu **7, 8** bzw. **9**.

Reaction Products of *N*-(Diphenylmethylene)aminomethanol

The lithium compound **4** of *N*-(diphenylmethylene)aminomethanol **(2)** has been converted with aliphatic acid chlorides, α-haloethers and chloro(trimethyl)silane into the substitution products **5, 10** and **11**. With nucleophiles such as sodium methanolate, 2-methyl-1,3-indanedione-sodium or sodium cyanide the acetoxy derivative **5a** reacts presumably *via* a 1,1-diphenyl-2-azaallenium cation to yield **7, 8** or **9** with newly formed N-O, C-C and N-C bonds.

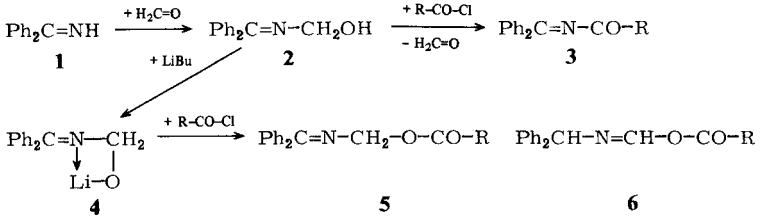
Diphenylketiminderivate stehen in gewisser Beziehung zu pharmazeutisch interessanten Verbindungen aus der Diphenylmethan- bzw. -methylenreihe. Deshalb untersuchten wir das chemische Verhalten von *N*-(Diphenylmethylen)aminomethanol **(2)**, das aus äquimolaren Mengen Diphenylketimin **(1)** und Formaldehyd zu gewinnen ist[1]; am vorteilhaftesten geschieht dies, wenn man Imin und Paraformaldehyd nach sorgfältigem Verrühren mit einer geringen Menge Natriummethanolat bei Raumtemperatur versetzt, wobei das Gemisch nach kurzer Zeit unter leichter Erwärmung erstarrt. **2** bildet farblose Kristalle, die in der Wärme oder bei Säurezusatz leicht unter Formaldehydabgabe und Rückbildung von **1** zerfallen. Da *N*-Hydroxymethylenverbindungen im allgemeinen sehr viel instabiler sind als an der Hydroxylgruppe substituierte Derivate davon, führten wir mit **2** zunächst Acylierungsversuche durch.

Die Einwirkung von Acetylchlorid oder von Keten auf **2** lieferte nicht das erwartete *N*-(Diphenylmethylen)aminomethylacetat **(5a)**, es entstand vielmehr unter Verlust von Formaldehyd das am Stickstoff acylierte Diphenylketimin **3a**[2]. Überführten wir jedoch **3** in THF zunächst bei −70° in die Lithiumverbindung **4** und ließen darauf Acetylchlorid einwirken, so war das Acyloxyderivat **5a** als thermisch relativ stabile, bei 78–79° schmelzende Kristalle zu isolieren. Die analoge Acylierung von **2** über **4** gelang auch mit anderen aliphatischen Säurechloriden; mit Phenylacetylchlorid oder Pivaloylchlorid

0365-6233/84/0505-0411 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984

wurden beispielsweise die ebenfalls kristallinen Derivate **5b** bzw. **5c** isoliert. Im Gegensatz dazu wurden bei Umsetzungen mit Trichloracetylchlorid oder aromatischen Säurechloriden nur vermutliche Sekundärprodukte wie Acylimidate **6** nachgewiesen. Da die Reproduzierbarkeit dieser Umsetzungen auf Schwierigkeiten stieß, muß der Reaktionsverlauf noch näher studiert werden.



Das chemische Verhalten der Acyloxyverbindungen wurde am Beispiel von **5a** untersucht. Dessen thermische Stabilität erkennt man am Verhalten einer Chloroformlösung, die nach mehrmonatlicher Aufbewahrung im zugeschmolzenen NMR-Rohr bei Raumtemperatur keine Zersetzung erkennen läßt. Gleiches gilt beim 8-stdg. Erhitzen der Kristalle auf 75°. Erst nach einstdg. Erhitzen auf 95° zeigt die geschmolzene Substanz Zersetzungserscheinungen. Auch die Hydrolyseempfindlichkeit von **5a** ist nicht sonderlich groß. Ein Bild davon gibt die Geschwindigkeitsbestimmung bei 75° im Dioxan-Wasser-Gemisch (9:1) durch Titration der gebildeten Essigsäure gegen Phenolphthalein (Fig. 1).

	a	b	c	d	e
R	CH_3	$PhCH_2$	$(CH_3)_3C$	Cl_3C	Ph

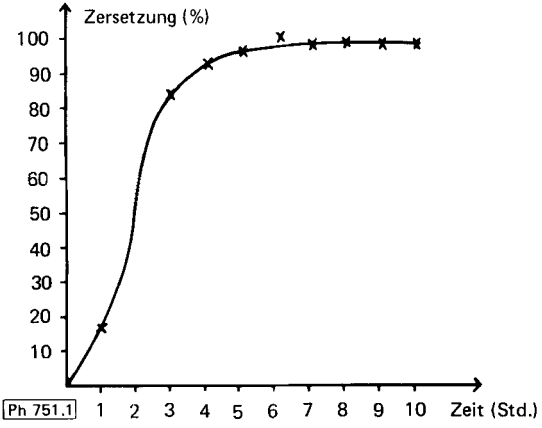
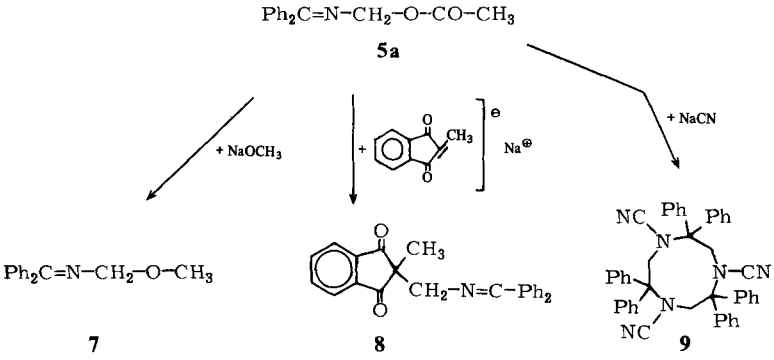


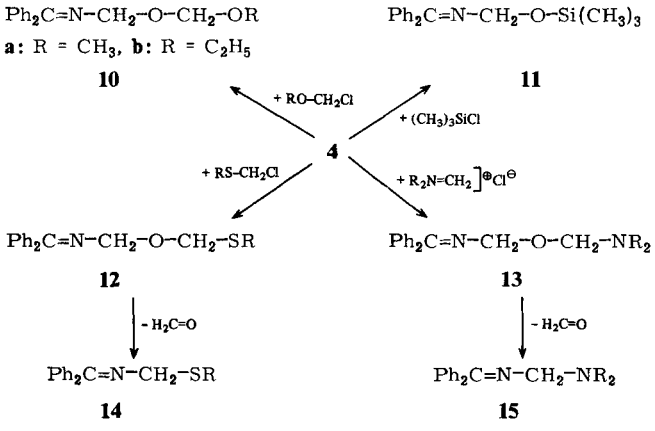
Abb. 1: Hydrolyseempfindlichkeit von **5a**

Umsetzungen von **5a** mit Nucleophilen führten zum Erfolg mit Natriummethanolat, wobei unter Abspaltung des Acyloxyrestes *N*-(Diphenylmethylen)methoxymethylamin

(**7**), eine bereits früher[3] auf anderem Wege dargestellte Substanz, entstand. Eine *C-C*-Verknüpfung trat bei der Reaktion von **5a** mit 2-Methyl-indandion-(1,3)-natrium zu **8** ein. Als Intermediärprodukt dürfte in beiden Fällen das auch bei anderen Umsetzungen bereits postulierte 1,1-Diphenyl-2-azaalleniumkation[4] zu vermuten sein. Überraschend verlief die Einwirkung von Natriumcyanid auf **5a** in methanolischer Lösung. Anstelle des erwarteten, bereits auf anderem Wege dargestellten *N*-(Diphenylmethylen)aminoacetonitrils[5] wurde das durch Cyclooligomerisierung gebildete Octahydrotriazoninderivat **9** isoliert. Auch hier machte die Reproduzierbarkeit der Bildung von **9** Schwierigkeiten, die deshalb noch einer näheren Untersuchung bedarf.



Uns interessierten schließlich noch Umsetzungen von *N*-(Diphenylmethylen)aminomethanol (**2**) bzw. seiner Lithiumverbindung **4** mit weiteren Halogenverbindungen ähnlicher Reaktivität wie die der Acylhalogenide. Chlormethylether lieferten beispielsweise mit **4** die erwarteten Formaldehydacetale **10**. Mit α-Halogensulfiden entstanden hingegen unter Formaldehydabgabe die früher beschriebenen[3] Ketimin-*N,S*-acetale **14**. Analog reagierten unter Formaldehydverlust auch die durch Umsetzung mit Dialkylmethyleniminiumsalzen entstehenden Bis(aminomethyl)ether **13** zu den bereits bekannten[1] unsymmetrischen Aminalen **15**. Chlortrimethylsilan schließlich lieferte den Silylether **11**.



Tab. 1: *Analytische Daten der hergestellten Verbindungen*

Nr.	Summenformel (Molmasse)	Ber. / Gef.	Analyse C	H	N	IR, cm^{-1}	^{1}H-NMR δ (ppm)	^{13}C-NMR δ (ppm)	MS (m/e) sowie Molmasse bestimmt mit Dampfdruck-Osmometer
5a	$C_{16}H_{15}NO_2$ (253.3)	75.8	5.97	5.5		KBr: 1725 (C=O), 1635 (C=N), 1245, 1030 (C–O)	$CDCl_3$: 2.14 (s; CH_3), 5.38 (s; CH_2), 7.1–7.9 (m; Aromaten-H)	$CDCl_3$: 21.15 (CH_3), 78,65,(CH_2) 126.89–138.39 (Aromaten-C) 168.80 (C=N), 170.56 (C=O)	253 (M^+, 2 %), 77 (100 %)
		75.5	6.05	5.7					
5b	$C_{22}H_{19}NO_2$ (329.4)	80.2	5.81	4.3		Aufnahmeschwierigkeit wegen starker Hygroskopizität	$CDCl_3$: 3.73 (s; CH_2–Ph), 5.42 (s; N–CH_2–O), 7.0–7.9 (m; Aromaten-H)	$CDCl_3$: 47.27 (CH_2–Ph), 78.86 (N–CH_2–O), 126.96–138.41 (Aromaten-C), 168.95 (C=N), 171.21 (C=O)	
		80.5	5.82	4.3					
5c	$C_{19}H_{21}NO_2$ (295.4)	77.2	7.17	4.7		KBr: 1730 (C=O), 1620 (C=N), 1135, 1035 (C–O)	$(CD_3)_2SO$: 1.18 [s; $C(CH_3)_3$], 5.30 (CH_2), 7.1–7.7 (m; Aromaten-H)	$(CD_3)_2SO$: 26.74 (CH_3), 38.12 [$(CH_3)_3C$], 77.87 (CH_2), 126.90–138.08 (Aromaten-C), 167.14 (C=N), 177.07 (C=O)	295 (M^+, 1 %), 57 (100 %)
		76.9	7.25	4.6					
6e	$C_{21}H_{17}NO_2$ (315.4)	79.9	5.43	4.4		KBr: 1730 (C=O), 1670 (C=N), 1205, 1145 (C–O)	CD_2Cl_2: 7.00 (s; Ph_2CH), 7.32, 7.52 (2s; Aromaten-H), 9.00 (s; N=CH–O)	CD_2Cl_2: 60.40 (Ph_2CH), 127.83–138.60 (Aromaten-C), 164.31 (N=CH–O), 172.46 (C=O)	
		79.4	5.47	4.3					
8	$C_{24}H_{19}NO_2$ (353.4)	81.6	5.42	4.0		KBr: 1735, 1700 (C=O), 1615 (C=N)	CD_2Cl_2: 1.18 (s; CH_3), 3.78 (s; CH_2) 6.8–8.2 (m; Aromaten-H)	CD_2Cl_2: 16.19 (CH_3), 55.78 (quart. C), 60.32 (CH_2), 123.39–143.08 (Aromaten-C), 169.63 (C=N), 204.53 (C=O)	353 (M^+, 7 %) 91 (100 %)
		81.5	5.42	4.2					

Nr.	Summenformel (Molmasse)	Ber. Analyse Gef. C	H	N	IR, cm^{-1}	^{1}H-NMR δ (ppm)	^{13}C-NMR δ (ppm)	MS (m/e) sowie Molmasse bestimmt mit Dampfdruck-Osmometer
9	$C_{45}H_{36}N_6$ (660.8)	81.8 81.5	5.49 5.51	12.7 12.7	KBr: 2215, 2205 (C≡N)	$CDCl_3$: 3.81 (s; CH_2), 6.8–7.8 (m, Aromaten-H)	$CDCl_3$: 67.62 (CH_2), 71.03 (Ph_2C), 118.28 (C≡N), 125.61–138.43 (Aromaten-C)	Felddesorption 660 (M^+), Molmasse in $CHCl_3$ ber. 37°: 618
10a	$C_{16}H_{17}NO_2$ (255.3)	75.3 75.8	6.71 6.83	5.5 5.5	Film: 1628 (C=N), 1155, 1110, 1075, 1015 (C–O)	$CDCl_3$: 3.20 (s; CH_3), 4.67 (s; 2 CH_2), 6.7–7.4 (m; Aromaten-H)	$CDCl_3$: 54.68 (CH_3), 79.86 (O–CH_2–N), 92.98 (O–CH_2–O), 126,34–138.20 (Aromaten-C), 166.53 (C=N)	
10b	$C_{17}H_{19}NO_2$ (269.3)	75.8 76.0	7.11 7.25	5.2 5.0	Film: 1625 (C=N) 1115, 1075, 1110 (C–O)	CCl_4: 1.20 (t; CH_3), 3.55 (q; CH_2), 4.74 (s; O–CH_2–N), 4.86 (s; O–CH_2–O), 7.0–7.8 (m; Aromaten-H)	$CDCl_3$: 14.83 (CH_3), 63.10 (CH_2), 80.51 (O–CH_2–N), 92.13 (O–CH_2–O), 126.73–138.54 (Aromaten-C), 167.11 (C=N)	
11	$C_{17}H_{21}NOSi$ (283.5)	72.0 72.6	7.47 7.44	4.9 4.9	Film: 1625 (C=N), 1120, 870, 840, (O–Si–C)	$CDCl_3$: 0.23 [s; $Si(CH_3)_3$], 4.98 (s; CH_2) 6.5–7.8 (m; Aromaten-H)	$CDCl_3$: 0,01 [$Si(CH_3)_3$], 78.19 (CH_2), 126.58–138.51 (Aromaten-C), 165.75 (C=N)	

Experimenteller Teil

Die Umsetzungen mit den Lithiumverbindungen wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß durch Argon oder Reinststickstoff ausgeführt. *IR-Spektrometer*: Perkin-Elmer 257. *NMR-Geräte*: Varian T 60 (^{1}H, 37°), Jeol JNM-FX 100 (^{1}H, ^{13}C, 22°), TMS intern. *MS*: Varian MAT 111 (80 eV), Vakuum Generators 7070. Mol.-Gew.: Dampfdruck-Osmometer Knauer.

N-(Diphenylmethylen)aminomethanol **(2)**

Bei Raumtemp. werden 27.2 g (150 mmol) Diphenylketimin und 4.5 g (150 mmol) Paraformaldehyd sorgfältig verrührt und sodann 5 Tropfen einer 10proz., methanol. Natriummethanolatlösung zugegeben. Das unter leichter Erwärmung erstarrte Gemisch wird zerkleinert und mit Ether sorgfältig gewaschen. Farblose Kristalle, Zers.-P. 107–110°, (Lit.[1]: 105–110°), Ausb. 25,3 g (80 %). – ^{1}H-NMR $(CD_3)_2SO$: δ (ppm) = 4.84 (d; CH_2), 5.71 (t; OH), 7.1–7.8 (m; Aromaten-H) – ^{13}C-NMR $(CD_3)_2SO$: δ (ppm) = 76.80 (CH_2), 126.99–138.83 (Aromaten-C), 164.63 (C=N). $C_{14}H_{13}NO$ (211.3) Ber. C 79.6 H 6.20 N 6.6 Gef. C 79.7 H 6.24 N 6.7.

N-(Diphenylmethylen)aminomethyl-acetat **(5a)**

Bei –70° tropft man zu einer Lösung von 10.6 g (50 mmol) **2** in 150 ml wasserfreiem THF langsam eine Lösung von 3.20 g (50 mmol) Butyllithium in Hexan und anschließend 4.32 g (55 mmol) frisch dest. Acetylchlorid. Man läßt über Nacht auf Raumtemp. kommen, engt sodann ein und extrahiert den Rückstand mit Ether. Ungelöstes Lithiumchlorid wird verworfen und die Etherlösung eingeengt. Im Kühlschrank erstarrt das verbleibende Öl. Farblose Kristalle, Schmp. 78–79° (Ether), Ausb.: 6.5 g (51 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

N-(Diphenylmethylen)aminomethyl-phenylacetat **(5b)**

Analog **5a** ausgehend von 8.50 g (55 mmol) Phenylacetylchlorid. Farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. 98–99° (aus Propanol-2 und anschließend Ethylacetat). Ausb.: 4.9 g (30 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

N-(Diphenylmethylen)aminomethyl-2,2-dimethyl-propanoat **(5c)**

Analog **5a** ausgehend von 6.63 g (55 mmol) Pivaloylchlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 67–68° (Propanol-2), Ausb.: 5,6 g (38 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

N-(Benzoyloxymethyliden)diphenylmethylamin **(6e)**

Analog **5a** ausgehend von 7.73 g (55 mmol) Benzoylchlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 206–207° (Propanol-2), Ausb.: 5.2 g (33 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

2-[N-(Diphenylmethylen)aminomethyl]-2-methyl-indandion-(1,3) **(8)**

Die Lösung von 7.59 g (30 mmol) **5a** und 5.46 g (30 mmol) 2-Methyl-indandion-(1,3)-natrium in 50 ml absol. Acetonitril wird 8 h unter Rückfluß erwärmt. Die heiße Lösung wird durch Filtration von ausgeschiedenem Natriumacetat befreit und scheidet nach dem Abkühlen 4.8 g (45 %) farblose Kristalle vom Schmp. 183–184° (Acetonitril) ab. Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

1,4,7-Tricyano-2,2,5,5,8,8,-hexaphenyl-octahydrotriazonin **(9)**

7.59 g (30 mmol) **5a** und 1.47 g (30 mmol) Natriumcyanid werden 5 h in 60 ml wasserfreiem Methanol unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. scheiden sich beim Stehenlassen 1.8 g (27 %) farblose Kristalle vom Zers.-P. 268–269° (Chloroform/Ether) ab. Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

Formaldehyd-[N-(diphenylmethylen)aminomethyl]-methylacetal **(10a)**

Analog **5a** ausgehend von 4.03 g (50 mmol) Chlormethyl-methylether. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 125°/10^{-2} Torr, Ausb.: 8.6 g (68 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

Formaldehyd-[N-(diphenylmethylen)aminomethyl]-ethyl-acetal **(10b)**

Analog **5a** ausgehend von 4.73 g (50 mmol) Chlormethyl-ethylether. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 125–126°/10^{-2} Torr, Ausb.: 7.7 g (57 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

N-(Diphenylmethylen)aminomethoxy-trimethylsilan **(11)**

Analog **5a** ausgehend von 5.43 g (50 mmol) Chlortrimethylsilan. Hellgelbe Flüssigkeit, Sdp. 103–105°/10^{-2} Torr, Ausb.: 11.8 g (83 %). Analyt. Daten vgl. Tab. 1.

Literatur

1 H. Böhme und A. Ingendoh, Liebigs Ann. Chem. *1978*, 1928.
2 J. E. Banfield, G. M. Brown, F. H. Davey, W. Davies und T. H. Ramsay, Aust. J. Sci. Res. Ser. A **1**, 330 (1948); C.A. *46*, 5558 (1952).
3 H. Böhme und A. Ingendoh, Liebigs Ann. Chem. *1978*, 381.
4 Vgl. E.-U. Würthwein, Angew. Chem. *93*, 110 (1981); H. Böhme, G. Braun und A. Ingendoh, Liebigs Ann. Chem. *1983*, 717.
5 M.J.O.'Donnell und T.M. Eckrich, Tetrahedron Lett. *1978*, 4625.

[Ph 751]

Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 417–420 (1984)

Antimykotische Wirkstoffe, 16. Mitt.[1)]

Halogenierte Cyanaminomethylenpiperidine und -piperazine[+)]

Alfred Kreutzberger*)[++)] und Elfriede Kreutzberger

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
Eingegangen am 25. Februar 1983

Die in Gegenwart der sekundären Amine **5a–e** mit Hilfe von s-Triazin **(2)** als Dreikomponentenreaktion durchgeführte Aminomethinylierung von Cyanamid **(1)** liefert die korrespondierenden als Dehydro-N-*Mannich*-Basen aufzufassenden Cyanaminomethylenheterocyclen **6a–e**. Insbesondere **6a** und **6e** besitzen antimykotische Wirksamkeit.

[+)] Herrn Prof. Dr. *Felix Zymalkowski*, Universität Bonn, mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

[++)] Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Instituts für Pharmazie der Universität Alexandrien/Ägypten, Oktober 1982.

0365-6233/84/0505-0417 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984