

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 977-982 (1981)

Synthese von 9-Fluorenalkanaminen, 3. Mitt.¹⁾

Stickstoffalkylierte und -acylierte 2-(9H-Fluoren-9-yl)-2-propanamine

Jürgen Bertram

Pharmazeutisches Institut der Universität, Auf der Morgenstelle 8, 74 Tübingen*
Eingegangen am 3. Februar 1981

Die Synthese von N-alkylierten und -acylierten Derivaten des Fluorens **3a** ist nur auf unterschiedlichen Wegen möglich. Während **3b** ausgehend von **1b** dargestellt werden kann, ist für die übrigen Derivate **3c-3f** die direkte Acylierung oder Alkylierung von **3a** angebracht. Eine weitere Synthese über das Halogenid **8** scheitert daran, daß Umsetzungen von **8** mit basischen Reaktionspartnern unter HCl-Eliminierung zum stabileren **9** führen.

Synthesis of (9-Fluorenylalkan)amines, III: N-Alkylated or N-Acylated 2-(9H-Fluoren-9-yl)-2-propanamines

The synthesis of N-alkylated or N-acylated derivatives of the fluorene **3a** is described. Compound **3b** can be prepared via **1b** and **2b**, but **3c-3f** have to be synthesised by direct alkylation or acylation of **3a**. The reaction of **8** with basic agents yields the stable derivative **9**.

Orientierende Vorversuche am isolierten Meerschweinchenherzvorhof haben gezeigt, daß das durch Cyclisierung von **2a** darzustellende Fluorenpropanamin **3a** biologisch aktiv ist. Im Hinblick auf spätere Struktur-Wirkungs-Untersuchungen schien es deshalb notwendig, **3a** am Stickstoff zu alkylieren oder acylieren. Zur Variation der Aminogruppe boten sich mehrere Synthesen an: 1. Umsetzung von Aminosäureestern **1** mit Grignard-reagenzien zu 1,1-Diphenylaminopropanolen **2** und Ringschluß dieser zu Fluorenen **3**; 2. N-Alkylierung oder Acylierung von **3a**; 3. Kondensation des halogenierten Fluorens **8** mit Aminen. Der erste Weg konnte nur für **2a** beschritten werden, wogegen die Synthese

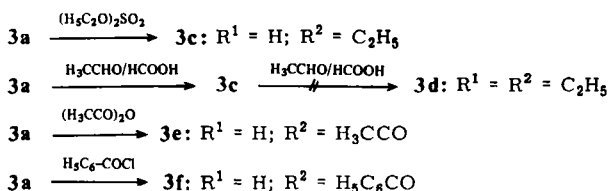
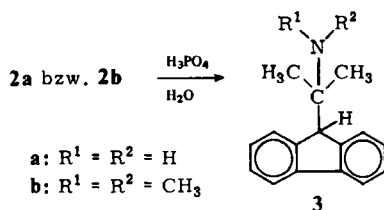
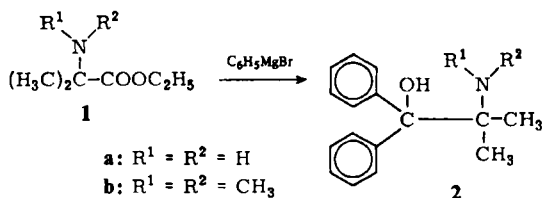
*Neue Anschrift: Ahornallee 35, D-1000 Berlin 19

anderer N-dialkylierter Derivate nach dieser Methode Schwierigkeiten bereitet, weil die zur Herstellung der Diphenylaminoalkohole benötigten N,N-Dialkyl-2-aminopropansäureester **1** schlecht zugänglich sind. Lediglich N,N-Dialkyl-3-aminosäureester **4** konnten dargestellt werden, aus denen dann 3-Amino-1,1-diphenylpropan-1-ole **5** synthetisiert wurden²⁾.

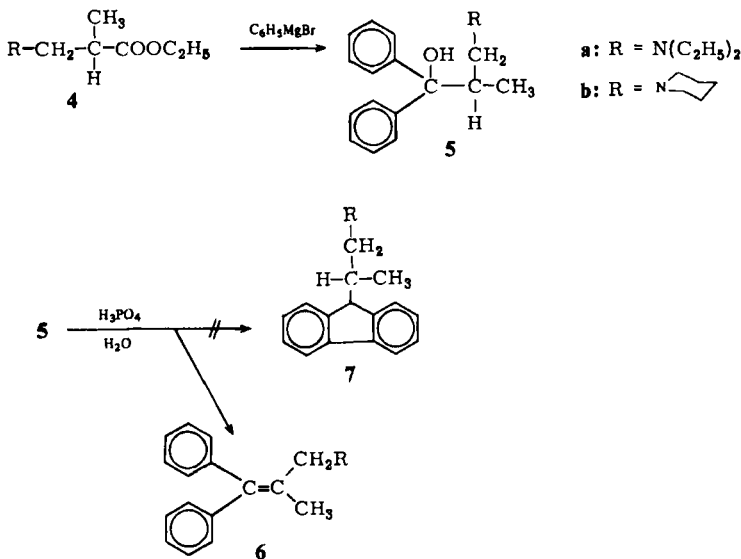
Diese sind jedoch zur Cyclisierung zu Fluorenen **7** ungeeignet, da das am C-2 gebundene H-Atom die Wasserabspaltung im aliphatischen Teil des Moleküls begünstigt. Es entsteht ausschließlich das Diphenylpropen **6**.

Auch die N-acylierten Derivate von **3a** sind einer Darstellung auf diesem Wege verschlossen, da N-acylierte Diphenylaminoalkohole mit H_3PO_4 zu Dihydro-oxazolen reagieren³⁾.

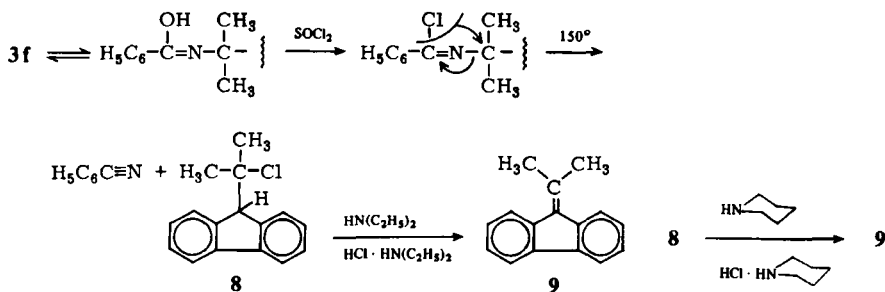
Es war deshalb in diesen Fällen erforderlich, **3a** direkt zu alkylieren oder acylieren. Mit Diethylsulfat erhielt man nur das monoethylierte Produkt **3c**, welches auch nach *Leuckart-Wallach*⁴⁾ mit Acetaldehyd/Ameisensäure in allerdings schlechter Ausbeute anfiel. Trotz gegenteiliger Literaturhinweise⁵⁾ gelang es aber mit letzterer Methode nicht, zwei Ethylgruppen einzuführen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von *Hey* und Mitarb.⁶⁾ überein, die ebenfalls nur eine Monoalkylierung beobachteten.



Die Acylierung von **3a** mit Säureanhydriden oder Säurechloriden zu **3e** und **3f** bereitet keine Schwierigkeiten. **3e** und **3f** wurden weiter dem v. *Braun*'schen Abbau⁷⁾ unterworfen, um auf diesem Wege über intermediäre Chlorimide Verbindung **8** zu erhalten. Während Carbonsäureamide aus aliphatischen Aminen und aliphatischen Carbonsäuren zu einem



komplizierten Gemisch reagieren, sollten sich Benzoylderivate aliphatischer Amine einheitlicher verhalten⁸⁾. Nach der Variante von *Vaughan* und *Carlson*⁹⁾, die anstelle von Phosphorhalogeniden Thionylchlorid vorschlugen, wurde deshalb bevorzugt **3f** dem Abbau unterworfen und das Reaktionsgemisch, in dem der Geruch des Benzonnitrils deutlich wahrzunehmen war, gc/ms untersucht. Das bei dieser Untersuchung gefundene dehalogenierte Hauptprodukt **9** erwies sich aber als ein Säulenzersetzungsprodukt, denn bei der anschließenden Reaktion des Abbauproduktgemisches mit Aminen fielen die Aminhydrochloride aus, was als Beweis für die Anwesenheit eines Halogenids gelten kann.



Dieses Halogenid **8** setzt sich mit Aminen allerdings nicht im Sinne einer Kondensation zum basischen Fluorenalkanamin, sondern unter Elimination von HCl zum Kohlenwasserstoff **9** um.

Tab. 1: Daten der Substanzen 3 und 6

Substanz	Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Schmp. ^o (Lösungsmittel)	Analyse			M ⁺ (ms)
				Ber. Gef.	C	H	N
2-(9H-Fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-2-propanamin (3b)	49	C ₁₈ H ₂₁ N (251,4)	94 (Hexan)	—	—	—	251
3b-HCl	86	C ₁₈ H ₂₂ ClN (287,9)	155–157 (aus Ether gefällt)	75,1 74,4	7,70 7,12	4,9 4,7	251 (Base)
N-Ethyl-2-(9H-fluoren-9-yl)-2-propanamin (3c)	80	C ₁₈ H ₂₁ N (251,4)	ölige	—	—	—	251
3c-HCl	82	C ₁₈ H ₂₂ ClN (287,9)	191 (Isopropanol)	75,1 75,3	7,70 7,35	4,9 4,5	251 (Base)
N-Acetyl-2-(9H-fluoren-9-yl)-2-propanamin (3e)	80	C ₁₈ H ₁₉ NO (265,4)	256 (Aceton)	—	—	—	265
N-Benzoyl-2-(9H-fluoren-9-yl)-2-propanamin (3f)	58	C ₂₃ H ₂₁ NO (327,4)	194 (Toluol)	—	—	—	327
2-Benzhydryliden-N,N-diethylpropylamin (6a)-HCl	91	C ₂₀ H ₂₆ ClN (315,9)	154 (aus Ether gefällt)	76,1 75,2	8,30 8,21	4,4 4,7	279 (Base)
1-(2-Benzhydrylidenpropyl)-piperidin (6b)	83	C ₂₁ H ₂₅ N (291,4)	101 (Hexan)	86,6 86,9	8,65 8,38	4,8 4,4	291
6b-HCl	97	C ₂₁ H ₂₆ ClN (327,9)	216–220 (aus Ether gefällt)	—	—	—	291 (Base)

Experimenteller Teil

Die Synthesen und analytischen Daten von 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 5a und 5b wurden bereits in früheren Publikationen^{1,2)} beschrieben.

2-(9H-Fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-2-propanamin (3b)

Aus 560 mg 2b und 5,6 g H₃PO₄ (100 %) bei 110° nach¹⁾.

N-Ethyl-2-(9H-fluoren-9-yl)-2-propanamin (3c)

500 mg 3a werden mit 10 ml Diethylsulfat 2 h auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen destilliert man i. Vak. (zuletzt 0,5 Torr) das Diethylsulfat ab. Der Rückstand wird in 0,1N-HCl aufgenommen, die salzsaure Lösung mit Ether extrahiert, anschließend bis pH 10 alkalisiert und mit Ether extrahiert. Waschen dieses Etherextraktes der alkalischen Phase mit H₂O und Einengen ergeben ein öliges Rohprodukt, welches so vom nicht umgesetzten 3a gereinigt wird. (Säule, 2 cm × 50 cm, wird trocken mit Kieselgel 60 „Merck“ gefüllt, mit Ether, dann mit NH₃-gesätt. Ether extrahiert.) Weitere Versuche zur Ethylierung von 3a: 1.) Leuckart-Wallach-Reaktion mit CH₃CHO/HCOOH bei 60° ohne Umsetzung; 2.) die gleiche Reaktion unter Druck bei 110° mit teilweiser Umsetzung zu 3c; 3.) 3a + 50 % wässr. NaOH + Tetrabutylammoniumhydrogensulfat + Ethyliodid 12 h bei 25° gerührt, führt zu geringer Monoethylierung; 4.) wie bei 3.), jedoch bei 100°, weitgehende Zers.; 5.) 3c an Stelle von 3a

Tab. 2: Spektrale Daten der Substanzen 3 und 6

Substanz	IR (KBr)		¹ H-NMR δ(ppm)						
	Amin	C(CH ₃) ₂	Aromat, Sonstiges	Lösungs- mittel	C(CH ₃) ₂ ; s	C-9-H; s	NH ₂ ; m NH	Aromat; m	Sonstiges
3b	2800/2840	1365/1385	1450/740/ 750	CDCl ₃	0,84	4,14	–	6,97–7,69	2,37 (N-CH ₃ ; s)
3b-HCl	2490	1410/1395	1490/1450/ 755/750	CD ₃ OD	1,43	4,42	–	7,17–7,81	2,87 (N-CH ₃ ; s)
3c	–	–	–	CDCl ₃	0,94	4,10	1,47	6,97–7,65	1,24 (N-CH ₂ -CH ₃ ; t) 2,91 (N-CH ₂ ; q)
3c-HCl	3600–2300	1395/1380	1450/750/740	–	–	–	–	–	–
3e	3280/3080/ 1550/1265	1380/1365	1450/745/740, 1630 (C=O)	–	–	–	–	–	–
3f	3270/3075/ 1535	1380/1355	1480/1460/ 1440/745/730/ 700/685, 1625 (C=O)	–	–	–	–	–	–
6a-HCl	2800–2300	–	1590/1570/ 1480/770/760/ 705	CD ₃ OD	–	–	–	6,97–7,37	1,95 (CH ₃ ; s), 3,86 (CH ₂ ; s), 1,14 (N-CH ₂ -CH ₃ ; t), 3,11 (N-CH ₂ ; q)
6b	2640/2550	–	1600/1490/ 780/770/710/ 705	CDCl ₃	–	–	–	6,77–7,29	1,79 (CH ₃ ; s), 2,87 (C=C-CH ₂ ; s), 1,2 1,59 und 2,11–2,31 (Piperidin)
6b-HCl	2800–2200	–	1490/780/770/ 720/710	CD ₃ OD	–	–	–	6,97–7,37	1,97 (CH ₃ ; s), 3,80 (C=C-CH ₂ ; s), 1,39–2,19 und 2,39–3,58 (Piperidin)

nach 3.) umgesetzt, keine weitere Ethylierung; 6.) wie 5.), jedoch bei 100°, Zers. Alle Ansätze wurden unter Lichtausschluß durchgeführt.

N-Acetyl-2-(9H-fluoren-9-yl)-2-propanamin (3e)

400 mg 3a in 30 ml Acetanhydrid 3 h zum Sieden erhitzen, dann langsam abkühlen lassen. Die ausfallenden Kristalle werden auf einer Fritte gesammelt und mit wenig Acetanhydrid, dann mit Ether gewaschen. Der Rückstand des eingeeengten Filtrates kristallisiert aus Aceton.

N-Benzoyl-2-(9H-fluoren-9-yl)-2-propanamin (3f)

330 mg 3a werden in 5 ml Pyridin gelöst, tropfenweise mit 1 g Benzoylchlorid versetzt und 2 h bei 20° gerührt. Nach 15 min Erhitzen auf 100° gießt man den Ansatz nach Abkühlung auf eine Eis-Na₂CO₃-Mischung. Nach Extraktion des Hydrolysates mit Ether wird dieser gewaschen und eingeeengt, der Rückstand aus Toluol kristallisiert.

2-Benzhydryliden-*N,N*-diethylpropylamin (6a)

Aus 410 mg 5a nach¹⁾ bei 110°. Es wurde ein Salzgemisch isoliert, als dessen Hauptkomponente 6a erkannt wurde. Ms Untersuchungen schlossen ein Fluoren 7 als mögliche weitere Komponente aus.

1-(2-Benzhydrylidenpropyl)-piperidin (6b)

Aus 280 mg **5b** nach¹⁾ bei 110°; Kristalle der Base aus Hexan.

9-(2-Chlor-2-propyl)-9H-fluoren (8) und 9-(2-Propyliden)-9H-fluoren (9)

a) 100 mg **3e** wurden mit überschüssigem PCl_5 nach⁸⁾ umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde gc/ms untersucht und dabei in der Hauptsache als dehalogeniertes **9** identifiziert. Säule: 2 m Glassäule, silanisiert, ID 3, AD 6 mm, gefüllt mit 3 % SE 30 auf Chromosorb W DMCS 60/80 MESH. Trägergas: Helium 30 ml/min; Säule 170° isotherm, Injektor 200°. Peak mit $\text{M}^+(\text{m/e}) = 206$ nach 180 s.

b) 280 mg **3f** wurden in 10 ml SOCl_2 2 h zum Sieden erhitzt, nach Abkühlen und Stehen über Nacht das überschüssige SOCl_2 bei 10 Torr abdestilliert und der Rückstand im gleichen Vak. 1 h auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen und Entfernen des Vak. ist in der Reaktionsmasse der Geruch nach Benzonitril als Zeichen für die stattgefundenen Reaktion wahrzunehmen. Die Reaktionsmasse wurde wie bei a) gc/ms untersucht. Nachdem das gleiche Ergebnis wie bei a) festgestellt wurde, wurden Lösungen des Rückstandes in Heptan mit jeweils überschüssigen Mengen Piperidin bzw. Diethylamin versetzt. Nach 12 h wurden die auf Etherzusatz ausgefallenen Niederschläge abgetrennt und ms als auch elementaranalytisch als die entsprechenden Aminhydrochloride identifiziert. Die überstehenden Lösungen wurden eingeeengt, die Rückstände gc/ms untersucht. Die bei a) beschriebenen Bedingungen wurden so geändert: Säule 170° isotherm bis zur Elution von Peak 1 mit $\text{M}^+(\text{m/e}) = 206$ (Retentionszeit 180 s), dann Programm 170–260°, 10°/min, Injektor 265°. Folgende Peaks wurden festgestellt: *Piperidinansatz* Peak 1 (180 s) = m/e 206, 191, 165; Peak 2 (255 s) = m/e 240, 225, 205, 189, 165, 163; Peak 3 (291 s) = m/e 291, 276, 234, 165, 124; *Diethylaminansatz* Peaks 1 und 2 wie beim Piperidinansatz, Peak 3 (285 s) = m/e 245, 232, 218, 202, 201, 191, 189, 165. Eine dc Kontrolle der Lösungen ergab keine Hinweise auf basische Reaktionsprodukte.

Literatur

1. und 2. Mitt.: J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim), 314, 310, 342 (1981).
2. J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim), 314, 44 (1981).
3. J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim), 314, 233 (1981).
4. F. Möller und R. Schröter in: Müller-Houben-Weyl, Bd. 11/1, S. 648, Thieme-Verlag, Stuttgart 1957; R. Leuckart, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 2341 (1885); O. Wallach, Justus Liebigs Ann. Chem. 272, 100 (1892).
5. P.L. de Benneville und J.H. Macartney, J. Am. Chem. Soc. 72, 3073 (1950); F. Möller und R. Schröter in: Müller-Houben-Weyl, Bd. 11/1, S. 654, Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.
6. D.G. Hey, G.D. Meakins und T.L. Whateley, J. Chem. Soc. C 1967, 1509.
7. J.v. Braun und W. Sobecki, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1464 (1911); J.v. Braun und G. Lemke, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3526 (1922).
8. J.v. Braun, Ang. Chem. 47, 611 (1934).
9. W.R. Vaughan und R.D. Carlson, J. Am. Chem. Soc. 84, 769 (1962).

[Ph 374]