

- 4 W. Steinkopf und W. Hanske, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **541**, 238 (1939).
- 5 C. Liebermann und G. Häse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **38**, 2847 (1905).
- 6 F. Fromm, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1227 (1944).
- 7 P. Pratesi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **504**, 258 (1933); P. Pratesi und G. Castorina, *Gazz. Chim. Ital.* **83**, 913 (1953).
- 8 I. Schopov, N. Kassabova und M. Vodenicharova, *Izv. Otd. Khim. Nauki Bulg. Akad. Nauk.* **1971**, 4, 629; *C.A.* **77**, 114913 (1972).
- 9 G. Hihara, A. Tanaka und M. Nagata, *Jpn. Analyst* **22**, 1223 (1973).
- 10 F. Fromm, *Mikrochemie* **17**, 141 (1935).
- 11 F. Fromm, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 2050 (1945).
- 12 F. Fromm, R. Wilhelm und E.J. McGrady, *Proc. Pak. Acad. Sci.* **30**, 108 (1956).
- 13 J.A. Ballantine und R.G. Fenwick, *J. Chem. Soc. C.* **1970**, 2264.
- 14 J.C. Powers, *J. Org. Chem.* **33**, 2044 (1968).
- 15 G.M. Wyman und W.R. Brode, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1487 (1951).

[Ph 286]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 342–346 (1981)

Synthese von 9-Fluorenalkanaminen, 2. Mitt.¹⁾

Versuche zur Cyclisierung von 4,4-disubstituierten Diphenylaminoalkoholen zu 3,6-disubstituierten 2-(9H-Fluoren-9-yl)-2-propanaminen

Jürgen Bertram

Pharmazeutisches Institut der Universität, Auf der Morgenstelle 8, 74 Tübingen*)
Eingegangen am 24. Juni 1980

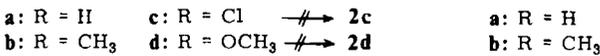
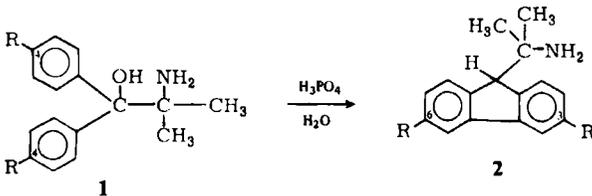
Während 3,3-disubstituierte Diphenylaminoalkohole **1** mit Phosphorsäure zu Fluorenen **2** reagieren, gilt dies bei 4,4-Disubstitution nur für die Methylgruppe als Substituenten. Substitution der 4-Positionen mit Methoxygruppen oder Halogenen verhindert diese Reaktion. Es wurde angenommen, daß nach Acylierung der Aminogruppe auch mit elektronegativen Substituenten versehene Derivate von **1** zu Fluorenen reagieren könnten. In Wirklichkeit aber beobachtet man eine Cyclisierung zum Dihydro-oxazol **13**, und nach Änderung der Reaktionsbedingungen setzt sich **1c** zum Aziridin **14** um.

Synthesis of 9-Fluorenealkanamines, II: Attempts to Cyclise 4,4-Disubstituted Diphenylamino Alcohols to 3,6-Disubstituted 2-(9H-Fluoren-9-yl)-2-propanamines

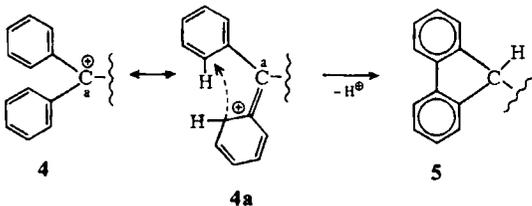
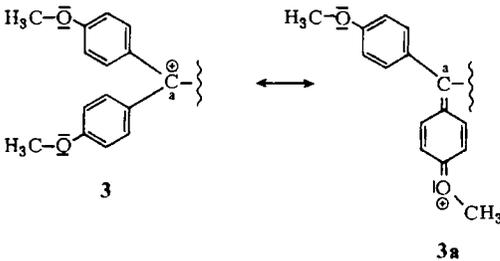
Whereas the 3,3-disubstituted diphenylamino alcohols **1** react with phosphoric acid to yield the fluorenes **2**, the 4,4-disubstituted compounds **1** react only when the substituents are methyl groups. Substitution of the 4-positions with methoxy groups or halogens prevents the reaction. Acylation of

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

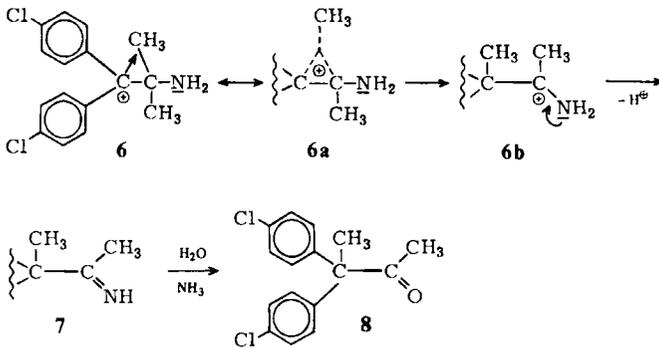
the amino group was expected to enhance the reaction of 4,4-disubstituted **1** with electronegative substituents to fluorenes, but cyclisation to the dihydro-oxazole **13** was observed. After changing the reaction conditions **1c** yielded the aziridine **14**.



Die Synthese von Fluorenen **2** gelingt unter bestimmten Voraussetzungen durch Erhitzen von 2-Amino-1,1-diphenyl-1-propanolen²⁾ mit Phosphorsäure¹⁾. Verhindert wird diese Reaktion, wenn die Phenylreste von **1** in para-Stellung mit Chlor, Brom oder einer Methoxygruppe besetzt sind. Diese Substituenten üben teilweise einen negativ induktiven Effekt auf den Aromaten aus und besitzen freie Elektronenpaare, die sich an der Mesomerie entstehender Carbeniumionen beteiligen können (**3** \leftrightarrow **3a**), wodurch die Ladungsverteilung bevorzugt in die 4-Stellung erfolgt. Ein Ringschluß zum Fluoren findet aber nur dann statt, wenn die in die ortho-Position verlagerte positive Ladung elektrophil den nicht positivierten Phenylrest angreift (**4** \leftrightarrow **4a** \rightarrow **5**).

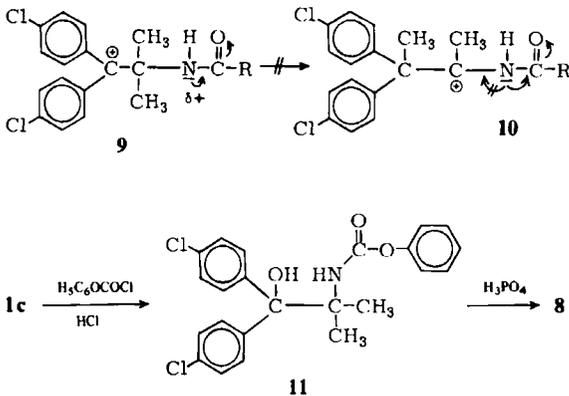


Andererseits wird die positive Ladung in para-Stellung weniger fixiert sein als am C_a, wenn es sich um stark elektronegative Substituenten wie Halogene handelt. Die größere Ladungsdichte am C_a ist nun der Grund dafür, daß es zu einer Hydraminspaltung zweiter Art kommt (**6** \rightarrow **8**).



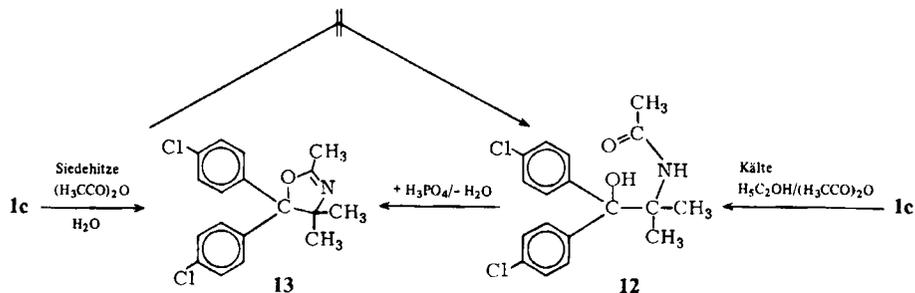
Die Hydraminspaltung zweiter Art tritt aber nur dann ein, wenn das freie Elektronenpaar der Aminogruppe das durch Methylgruppenwanderung entstehende Carbeniumion **6b** stabilisiert.

Aus diesen Überlegungen heraus wurde es für möglich gehalten, daß **1c**, das mit Phosphorsäure nicht zum Fluorenderivat, sondern zum 2-Butanon **8** reagiert, nach Acylierung der Aminogruppe ein stabilisiertes Propan-1-ylumion **9** gibt, welches nicht zu **10** weiterreagiert, da die eingeführte Carbonylgruppe das freie Elektronenpaar des Stickstoffs entgegengesetzt verschiebt.



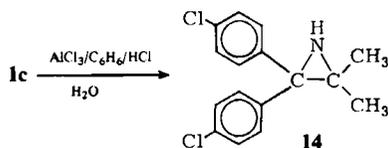
Ein so stabilisiertes Propan-1-ylumion **9** könnte dann einen geringen Anteil der positiven Ladung in die ortho-Position eines Phenyls verlagern und damit die Fluorenbildung einleiten.

Es wurden mehrere leicht abspaltbare Acylgruppen, z.B. mit Chlorameisensäurephenylester der Phenoxy-carbonylrest, eingeführt, jedoch spalten sich diese Gruppen in der Hitze mit Phosphorsäure wieder ab, so daß als Endprodukt wieder das Hydraminspaltprodukt **8** isoliert wurde. Als in der Siedehitze mit Acetanhydrid das schwerer spaltbare **12** hergestellt werden sollte, entstand stattdessen das Dihydro-oxazol **13**³⁾. Das unter milderen Bedingungen schließlich synthetisierte **12** setzte sich mit Phosphorsäure zu **13** um.



Weitere Variationen der Versuchsbedingungen wie Herabsetzung der Basizität der Aminoalkohole durch Zusatz von Lewisäuren wie AlCl_3 oder B_2O_3 , Ersatz der Phosphorsäure durch wasserfreie Perchlorsäure oder conc. H_2SO_4 brachten keinen Fortschritt. Erst bei Zusatz von Phosphorpentoxid gelang es, die Reaktion teilweise in die gewünschte Richtung zu lenken, wobei als Katalysator die entstehende Polyphosphorsäure⁴⁾ anzusehen ist. Die Ausbeuten an Fluorenderivaten, die mit dieser Mischung erzielt wurden, waren gering, die Reaktion war teilweise vom Austausch der Chloratome gegen Hydroxygruppen begleitet, die Trennung der dadurch entstandenen Gemische schwierig und angesichts der Instabilität der Produkte auch nicht lohnend.

Völlig abgeändert mit dem gleichen Ziel wurden die experimentellen Bedingungen bei der Reaktion von **1c** mit AlCl_3 in Benzol, die jedoch das Aziridin **14** ergab.



Auch auf dem Wege der direkten Kernsubstitution von **2a** können die Positionen 3 und 6 kaum besetzt werden, da hierbei bevorzugt die Stellungen 2 und 7 angegriffen werden und außerdem die Möglichkeit einer gezielten Substitution unterschiedlich beurteilt wird⁵⁾.

Experimenteller Teil

3,3-Bis(4-chlorphenyl)-2-butyldenimin (**7**) und 3,3-Bis(4-chlorphenyl)-2-butanon (**8**)

1c²⁾ mit 10 T. H_3PO_4 12 h auf 120° erhitzen, nach Abkühlung und Verdünnen mit H_2O auf das 10fache Gewicht mit CH_2Cl_2 extrahieren; nach Einengen des CH_2Cl_2 -Extraktes erhält man **8** als zerfließliche kristalline Masse.

Aus der alkalisierten wäßrigen Schicht erhält man durch Etherextraktion ein Gemisch aus unverändertem **1c** und nicht hydrolysiertem Ketimin **7**. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}$ Mol.-Masse 292 (ms); MS (70 eV): m/e 292 (M^+), 249 ($\text{M}-\text{H}_3\text{CCO}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,84 (s; CH_3), 2,09 (s; COCH_3), 6,97–7,37 (dd; 8H arom.). Mol.-Masse des Ketimins: 291 (ms).

1,1-Bis(4-chlorphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-carbonylamino-1-propanol (11)

500 mg **1c** in 10 ml Pyridin lösen und mit 2 ml Chlorameisensäurephenylester unter Eiskühlung versetzen; Entfernung des Eisbades, 10min. Erwärmen auf 60°, und nach Abkühlung Hydrolyse mit Eis/conc.HCl.Extraktion mit Ether, Einengen und Kristallisation des Rückstandes aus Benzol. Ausb.: 400 mg = 57,6 % d.Th.

$C_{23}H_{21}Cl_2NO_3$ (430,3) Schmp. 167–168° Mol.-Masse 429 (ms) 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,47 (s; CH_3), 5,38/5,62 (NH, OH), 6,57–7,49 (dd + m; 13 H arom.). – IR (KBr): 3400 (OH), 1685 (C = O), 3370/1530 (NH), 1395/1375 (CCH_3CH_3), 1590/1490/830/820/815/760/720/715/685 cm^{-1} (Aromat). – MS (70 eV): m/e = 429 (M^+), 412 (M-OH), 335 (M- C_6H_5OH), 251 ($C_6H_4COHC_6H_4Cl$; 100 %), 139 (C_6H_4CO).

2-Acetylamino-1,1-bis(4-chlorphenyl)-2-methyl-1-propanol (12)

100 mg **1c** werden in einem unter Eiskühlung hergestellten Gemisch aus 10 ml Acetanhydrid und 20 ml absol. Ethanol gelöst und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen bei möglichst niedriger Temp. kristallisiert der Rückstand aus Hexan, Benzol oder Hexan/Benzol 1 + 1. Ausb.: 90 mg = 79,2 % d.Th. $C_{18}H_{19}Cl_2NO_2$ (352,26) Schmp. 119–121°, Mol.-Masse 351 (ms) 1H -NMR(CD_3OD): δ (ppm) = 1,35 (s; C_6-CH_3), 1,75 (s; $COCH_3$), 7,05–7,45 (dd; 8 H arom.). – IR (KBr): 1630 (C = O), 1560 cm^{-1} (CN, CNH). – MS (70 eV): m/e = 351 (M^+), 334 (M-OH), 139 ($Cl-C_6H_4CO$), 100 ($H_3CCONH-C(CH_3)_2$), 58 ($H_2N = C(CH_3)_2$; 100 %).

2,2-Bis(4-chlorphenyl)-3,3-dimethylaziridin (14)

300 mg **1c**, gelöst in 20 ml absol. Benzol, langsam zu einer eisgekühlten Suspension von 135 mg $AlCl_3$ in 10 ml Benzol tropfen. Nach 30min. Rühren im Eisbad wird trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet, das Gemisch nach 24 h 2 h zum Sieden erhitzt und anschließend mit eisgekühlter 25proz. KOH bei – 5° hydrolysiert. Extraktion mit Ether, Einengen und Fällung des getrockneten Rückstandes in etherischer Lösung durch Einleiten von HCl-Gas in der Siedehitze als Salz, welches aus Isopropanol auf Etherzusatz bis zur Trübung kristallisiert. Ausb.: 200 mg HCl-Salz = 63 % d.Th.; Schmp. 203–205°. $C_{16}H_{16}Cl_3N$ (328,7) Ber. C 58,5 H 4,91 N 4,3 Cl 32,4 Gef. C 58,1 H 4,85 N 4,8 Cl 32,2. 1H -NMR(CD_3OD): δ (ppm) = 1,55 (s; CH_3), 7,29–7,89 (dd; 8 H arom.). – IR (KBr): 3200–2400 (NH_3^+), 1400/1380 (CCH_3CH_3), 1590/1490/815/810 cm^{-1} (Aromat). – MS (70 eV): m/e = 291 (M^+ der Base), 276 (M- CH_3), 256 (M-Cl), 235 [$HC(C_6H_4Cl)_2$], 138 (C_6H_4CNH).

Literatur

1. Mitt.: J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 310 (1981).
2. J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 44 (1981).
3. J. Bertram, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 233 (1981).
4. C.W. Schellhammer in: Müller-Houben-Weyl, Bd. 7/2a, S. 21, Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.
5. M.M.A. Korczynski, G. Karlowska und L. Kierzek, Bull. Soc. Chim.Fr. (4) 41, 65 (1927); Ch. Courtot und Vignati, C.R. Acad. Sci. 184, 1179 (1927); J. Buffle, Helv. Chim. Acta 15, 1483 (1932); W.E. Kuhn, Org. Synth. XIII, 74 (1933); S.V. Anantkrishnan und E.D. Hughes, J. Chem. Soc. 1935, 1607.