

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 1007–1010 (1979)

Darstellung von N-Imidomethyl-N-sulfonylmethyl-anilin-Derivaten

Paul Messinger* und Hildegard Meyer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Laufgraben 28, D-2000 Hamburg 13
Eingegangen am 1. März 1979

Die Titelverbindungen **2** entstehen durch Kondensation von N-Imidomethyl-anilin-Derivaten **1** mit Formaldehyd und Sulfinsäure **3**.

Synthesis of N-Imidomethyl-N-sulfonylmethylaniline Derivatives.

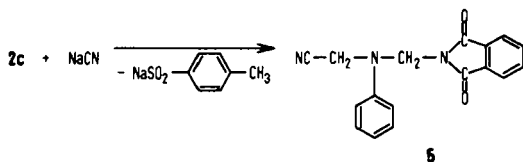
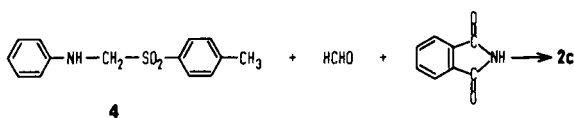
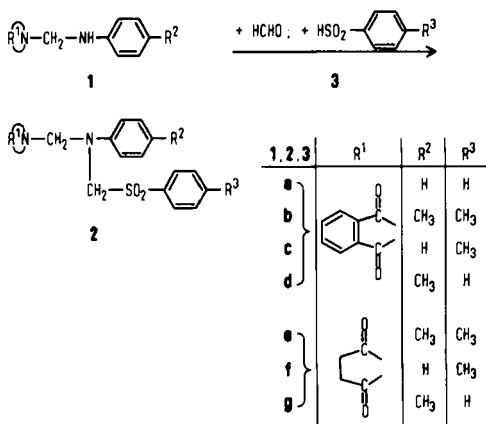
The title compounds **2** are formed by condensation of N-imidomethylaniline derivatives **1** with formaldehyde and sulfinic acid **3**.

Kondensationsreaktionen primärer aromatischer Amine mit Aldehyden und H-aciden Verbindungen verlaufen im Normalfall unter Beteiligung nur eines Wasserstoffatoms der Aminogruppe¹⁾. Von dieser Regel gibt es einige Ausnahmen: z.B. die Trögersche Base²⁾, 1,3,5-Triphenylhexahydrotriazin³⁾, 1,2,6-Triphenylpiperidinon-(4)⁴⁾ und 3,4-Dihydro-3-p-tolyl-1,3-2H-benzoxazin-Derivate⁵⁾. In diesen Fällen haben sich beide Wasserstoffatome der primären aromatischen Aminogruppe an der Kondensationsreaktion beteiligt, wobei gleichzeitig Cyclisierung eintrat.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Sulfonylderivate von N-Mannich-Basen⁶⁾ haben wir einige Verbindungen erhalten, bei denen auch eine zweifache Reaktion an der aromatischen Aminogruppe eingetreten ist. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß dabei der Ersatz der Wasserstoffatome schrittweise und mit verschiedenen Substituenten erfolgt und daß offenkettige Produkte entstehen.

Zur Darstellung derartiger Verbindungen benutzten wir N-Imidomethyl-anilin-Derivate **1**, die bequem z.B. aus Phthal- bzw. Succinimid, Formaldehyd und Anilin zugänglich sind^{7,8)}. Durch erneute Kondensation mit Formaldehyd und Sulfinsäure entstehen daraus die Titelverbindungen **2**. **2c** haben wir auch in umgekehrter Reihenfolge aus N-p-Toluolsulfonylmethyl-anilin (**4**)⁹⁾ durch Kondensation mit Formaldehyd und Phthalimid dargestellt.

Bei derartigen Kondensationsreaktionen ist außer an der Aminogruppe auch eine Reaktion in 4-Stellung des Anilinringes möglich⁹⁾. Wir haben deshalb die Struktur unserer Verbindungen auf folgendem Weg gesichert: Wie die Verbindungen **2b**, **d**, **e** und **g** zeigen, tritt eine Kondensation mit Formaldehyd und Sulfinsäure auch bei solchen Imidomethyl-



anilin-Derivaten ein, bei denen die 4-Stellung bereits besetzt ist. Dagegen gelingt es nicht, unter ähnlichen Bedingungen einen Sulfonylmethylrest einzuführen, wenn die aromatische Aminogruppe anstelle eines Wasserstoffs einen Alkylrest besitzt. Die von uns angenommene Struktur wird auch durch das Ergebnis der alkalischen Hydrolyse unterstützt, bei der Anilin und Phthalsäure nachgewiesen werden konnten.

Schließlich haben wir auch untersucht, ob ein Austausch des Sulfonylrestes durch eine Nitrilgruppe erfolgen kann, wie dies für einfache α -Aminosulfone beschrieben ist¹⁰⁾. Zu diesem Zweck wurde **2c** mit Natriumcyanid umgesetzt; dabei entstanden das Nitril **5** und Sulfinsäure. Außerdem konnte N-Phthalimidomethyl-anilin (**1a**) isoliert werden, dessen Entstehung wir durch partielle Hydrolyse von **2c** erklären.

Die IR-Spektren aller N-Phthal- bzw. Succinimidomethyl-N-sulfonylmethyl-anilin-Derivate **2** besitzen in den Bereichen von 1320–1310 und 1150–1135 cm⁻¹ zwei starke Banden für die SO₂-Gruppe und bei 1780–1770 und 1720–1700 cm⁻¹ Absorptionen für den Imidrest. Eine NH-Bande zwischen 3500–3300 cm⁻¹ ist nicht vorhanden. Die Verbindungen **2c** und **5** absorbieren bei 750 und 690 cm⁻¹; dagegen fehlt eine Schwingung

bei 830–805 cm^{-1} . Dies läßt darauf schließen, daß eine Substitution in 4-Stellung am Anilinring nicht erfolgt ist. Die Nitril-Bande von **5** liegt bei 2240 cm^{-1} . Sie ist nur sehr schwach, wie dies auch von einigen anderen Nitrilen bekannt ist¹¹⁾.

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht korr. IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Unicam SP 1100.

Allgemeine Methode zur Darstellung der N-Imidomethyl-N-sulfonylmethyl-aniline **2a–g**

10 mmol N-Imidomethyl-anilin **1** wurden in 12 ml Dioxan gelöst, mit 1.5 ml 35proz. Formaldehydlösung und 10 mmol Sulfinsäure **3** versetzt und ca. 24 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag (**2g** fiel erst nach Zusatz von etwas Wasser aus) wurde umkristallisiert. Weitere Einzelheiten vgl. Tab. 1.

Tab. 1: Dargestellte N-Imidomethyl-N-sulfonylmethyl-aniline **2a–g**

Nr.	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. ° (krist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:	Analysen	
					N	S
2a	2.9 g (72 %)	162–164 (Ethanol)	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (406.5)		6.9	7.9
					6.8	7.6
2b	1.2 g (28 %)	138–142 (Methanol)	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (434.5)		6.5	7.4
					6.7	7.7
2c	2.9 g (69 %)	166–168 (Methanol)	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (420.5)	a)	6.7	7.6
					6.6	7.8
2d	1.6 g (38 %)	156–159 (Ethanol)	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (420.5)		6.7	7.6
					6.5	7.4
2e	2.0 g (52 %)	150–154 (Methanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (386.5)		7.3	8.3
					7.2	8.3
2f	1.0 g (27 %)	161–163 (Ethanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (372.5)		7.5	8.6
					7.6	8.3
2g	2.0 g (54 %)	136–138 (Ethanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (372.5)		7.5	8.6
					7.4	8.8

a) Ber.: C 65.7 H 4.79 Gef.: C 65.5; H 4.80.

N-Phthalimidomethyl-N-p-toluolsulfonylmethyl-anilin (**2c**)

Eine Lösung von 2.6 g (10 mmol) **4**, 1.5 g (10 mmol) Phthalimid und 1.5 g 35proz. Formaldehydlösung in 15 ml Dioxan wurde 12 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag war aufgrund des IR-Spektrums mit **2c** (Tab. 1) identisch. Ausb.: 1.1 g (26 % d.Th.).

Hydrolyse von 2c

1.05 g (2.5 mmol) **2c** wurden 8 h mit 10 ml 3 N-NaOH im siedenden Wasserbad erhitzt. Es wurde mit Ether ausgeschüttelt und vom Lösungsmittel befreit. Dabei blieb Anilin zurück, das zur Identifizierung mit 1 ml Ethanol und wenigen Tropfen Phenylisothiocyanat versetzt wurde. Durch kurzes Erwärmen entstand daraus N,N'-Diphenylthioharnstoff, Schmp. 144–146°. Sein IR-Spektrum ist identisch mit dem einer authentischen Probe. Aus der wäßrigen Phase kristallisierte beim Ansäuern Phthalsäure aus; sie wurde durch IR identifiziert.

Reaktion von 2c mit Natriumcyanid

1.05 g (2.5 mmol) **2c** und 0.25 g (5 mmol) Natriumcyanid wurden in 25 ml Methanol suspendiert und 24 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Die fast klar gewordene Mischung wurde filtriert, vom Methanol befreit und der Rückstand 3 mal mit heißem Ligroin (Sdp. 95–100°) extrahiert. Die vereinigten Ligroinphasen wurden i.Vak. eingengt. Der ölige Rückstand verfestigte sich durch Zusatz von Ethanol und Wasser. Ausb.: 0.28 g. Schmp. 142–144° (Ethanol). Das IR-Spektrum ist identisch mit dem von N-Phthalimidomethyl-anilin (**1a**).

Der in Ligroin unlösliche Rückstand wurde mit wenig Wasser versetzt, wobei sich nur ein Teil löste. Aus dem wäßrigen Filtrat fielen beim Ansäuern 0.28 g p-Toluolsulfinsäure aus, Schmp. 78–82°. Durch Erwärmen mit einer ethanolischen Chalkon-Lösung entstand daraus 1,3-Diphenyl-3-(p-toluol-sulfonyl)-1-propanon, das aufgrund von IR-Spektren mit einer authentischen Probe¹²⁾ identisch ist.

N-Phenyl-N-phthalimidomethyl-aminoacetonitril (**5**) konnte aus dem in Wasser unlöslichen Rückstand durch Kristallisation aus Ethanol erhalten werden. Ausb.: 0.12 g, Schmp. 119–122°. $C_{17}H_{13}N_3O_2$ (291.3) Ber. C 70.1 H 4.50 N 14.4 Gef. C 70.1 H 4.50 N 14.4.

Literatur

- 1 Beispiele dazu: H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- 2 E.C. Wagner, J. Org. Chem. 19, 1862 (1954).
- 3 S. Smolin und A. Rapoport, s-Triazines and Derivatives, S. 490, Interscience Publishers, New York 1959.
- 4 P. Petrenko-Kritschenko, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3683 (1909).
- 5 W.J. Burke, K.C. Murdock und G. Ec, J. Am. Chem. Soc. 76, 1677 (1954).
- 6 P. Messinger und J. Gompertz, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 35 (1978).
- 7 M.B. Winstead und H.W. Heine, J. Am. Chem. Soc. 77, 1913 (1955).
- 8 L.A. Walker, J.J. D'Amico und D.D. Mullins, J. Org. Chem. 27, 2768 (1962).
- 9 E. Bäder und H.D. Hermann, Chem. Ber. 88, 41 (1955).
- 10 P. Messinger, Pharmazie 31, 16 (1976).
- 11 D.H. Williams und J. Fleming, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, S. 58, Thieme-Verlag, Stuttgart 1975.
- 12 E.P. Kohler und M. Reimer, Am. Chem. J. 31, 182 (1904).