

Literatur

- 1 Brit. 1973.
- 2 2. AB DDR.
- 3 Ph. Hung. VI.
- 4 Brit. 1973, Add. 1977.
- 5 Martindale Extra Ph. 27th Ed. 1978.
- 6 A. H. Thomas, *Analyst*. (London) 101, 321, 1202 (1976).
- 7 M. Heřmanský, *Cesk. Farm.* 14, 329 (1965).
- 8 V. Parrák, E. Radějová und J. Ružičková: „Ein Beitrag zur Beurteilung der Stabilität mancher Arzneimittelgruppen“; vorgetragen auf der bilateralen Konferenz der Pharmazeutischen Gesellschaften der DDR und ČSSR „Analytisches Studium der Arzneimittelstabilität“, Mai 1979, in der Hohen Tatra, ČSSR.
- 9 ČSN 86 2002, Vydavatelství ÚNM, Praha 1973.

[Ph 475]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 619–630 (1982)

Über Mannichbasen, 19. Mitt.¹⁾**Mannich-Reaktionen mit 1-Naphthol und primären Aminen**

Hans Möhrle* und Kristina Tröster

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,
4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 11. August 1981

Primäre Amine ergeben unter konventionellen „*Mannich*-Bedingungen“ mit 1-Naphthol selten einheitliche Produkte und die Hydrochloride führen z. T. zu methylenverknüpften Derivaten.

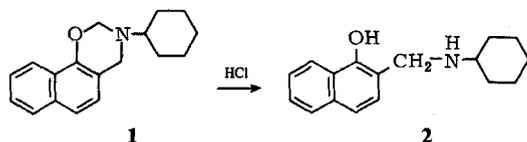
Dagegen lassen sich aus Azomethinen der tert.-Alkylamine gezielt mono- und disubstituierte *Mannich*basen darstellen. Hexahydro-s-triazine einfacher primärer Amine liefern in guten Ausbeuten Mono-*Mannich*basen.

Mannich Bases, XIX: Mannich Reactions with 1-Naphthol and Primary Amines

Under conventional *Mannich* conditions primary amines rarely react with 1-naphthol to yield uniform products. The hydrochlorides partly give methylene linked derivatives. However, mono- and disubstituted *Mannich* bases are formed from azomethines of tert.-alkylamines. Hexahydrotriazines of simple primary amines yield mono-*Mannich* bases in good yields.

Für die Klärung der Struktur des Produkts aus der Reaktion von 1-Naphthol mit Hexamethylenetetramin nach *Duff* und *Bills*²⁾ schienen Modellversuche mit primären Aminen geeignet. Im Vergleich zu sekundären Aminen¹⁾ ergeben sich dadurch zusätzliche Angriffspunkte, die den Reaktionsablauf weiter differenzieren können.

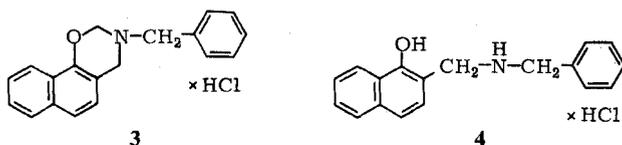
Aminoalkylierungen von 1-Naphthol mit primären Aminen^{3,4)} führten u. W. bisher nur zu einer einzigen definierten Verbindung.



Burke und Mitarb.⁵⁾ erhielten aus 1-Naphthol mit Formaldehyd und Cyclohexylamin im Verhältnis 1 : 2 : 1 bei -5° das Oxazinderivat **1**. Bei höheren Temperaturen wurde Polymerisation beobachtet. Durch Behandlung mit Chlorwasserstoff erfolgte Ringöffnung und unter Abspaltung von Formaldehyd resultierte die *Mannichbase* **2**.

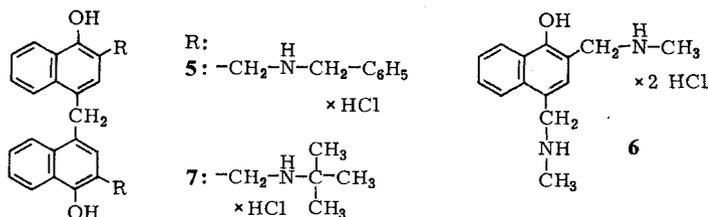
Mit 2-Naphthol dagegen entstanden unter üblichen und teilweise auch unter verschärften Bedingungen aus verschiedenen primären Aminen jeweils definierte Produkte. So ergab die Reaktion mit Benzylamin das entsprechende Oxazinderivat, woraus die *Mannichbase* durch Hydrolyse mit Salzsäure gewonnen wurde.

Bei unserer analogen Umsetzung mit 1-Naphthol in 96proz. Ethanol erwies sich die gebildete Substanz als äußerst instabil, weshalb in absol. Ethanol und mit Paraformaldehyd gearbeitet wurde.



Das Produkt **3** konnte als hygroskopisches Hydrochlorid isoliert werden.

Auf die gleiche Weise entstand mit äquimolaren Mengen die einfache *Mannichbase* **4** als Hydrochlorid. Der Versuch, mit Benzylaminhydrochlorid direkt **3** zu erhalten, scheiterte.



Nach Kochen des Aminhydrochlorids mit Paraformaldehyd und 1-Naphthol in absol. Ethanol entstand **5** neben wenig **4**, wobei dc **3** ausgeschlossen werden konnte.

Abweichend von der Reaktionsweise sekundärer Amine¹⁾ war es hier in 4-Stellung zu einer Verknüpfung zweier Moleküle über eine Methylenbrücke gekommen. Die gleiche Erscheinung wurde bereits bei der Umsetzung von 2-Methyl-1-naphthol mit starken sekundären Aminen beobachtet⁶⁾. In ortho-Stellung zur phenolischen OH-Gruppe fand dagegen eine normale Aminoalkylierung statt.

Methylamin mit Paraformaldehyd in absol. Ethanol umgesetzt, ergab ein Produkt schlackenartiger Konsistenz, das im DC keine definierten Substanzflecken zeigte. Offensichtlich kommt es unter diesen Reaktionsbedingungen zu einer Polykondensation.

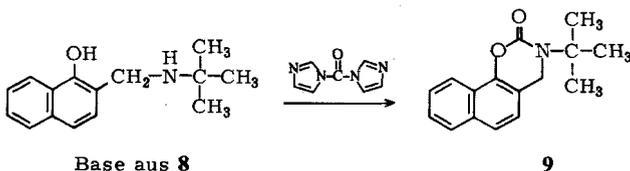
Bei Verwendung von Methylaminhydrochlorid konnte die kristalline Substanz **6** isoliert werden. Auch in diesem Fall wurde aus dem Hydrochlorid mit Ammoniak nicht die entsprechende Base erhalten, d. h. die Protonierung wirkt hier ebenfalls stabilisierend.

Während tert.-Butylamin mit Paraformaldehyd und 1-Naphthol in absol. Ethanol nur eine grüne, zähe, harzige Masse ergab, lieferte tert.-Butylaminhydrochlorid die Verbindung **7**.

Nach diesen Ergebnissen lag die Vermutung nahe, daß die Reaktion gezielt zu mono- und disubstituierten *Mannichbasen* gesteuert werden kann, wenn „vorgefertigte Seitenketten“ eingesetzt werden, die eine Weiterreaktion und Vernetzung nicht zulassen.

Nun ist bekannt, daß tert.-Alkylamine bei der Kondensation mit Formaldehyd keine Hexahydro-s-triazine sondern Schiffsche Basen bilden^{7,8)}. Auch diese Azomethine können mit Substanzen, die über einen aktiven Wasserstoff verfügen, reagieren⁹⁾.

Aus der Reaktion von 1-Naphthol mit tert.-Butylazomethin^{8,10)} in absol. Ethanol konnte als Produkt lediglich das noch verunreinigte Hydrochlorid **8** in 21 % Ausbeute isoliert werden.



Zur Charakterisierung wurde deshalb aus **8** die Base freigesetzt und diese mit N,N'-Carbonyldiimidazol⁽¹¹⁾ zu analysenreinem **9** umgesetzt.

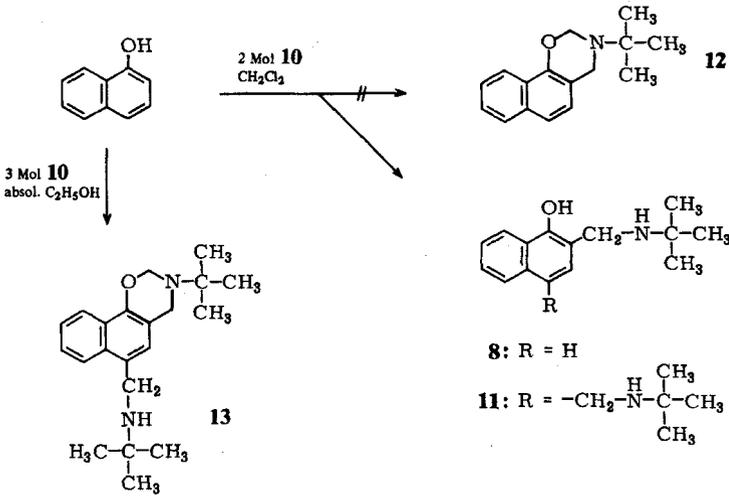
Eine Erklärung für die geringe Ausbeute an **8** wäre die Spaltung des Azomethins in ethanolischer Lösung, wodurch das entstandene Aldehydäquivalent direkt mit 1-Naphthol ohne Beteiligung des Amins Reaktionen eingehen und höhermolekulare Nebenprodukte liefern könnte.

Deshalb wurde die Reaktion, um eine Spaltung des Azomethins zu unterdrücken, in einem weniger polaren Lösungsmittel wiederholt.

Nach der Umsetzung von tert.-Butylazomethin (**10**) mit 1-Naphthol in getrocknetem Methylenechlorid konnte – nach Überführung in das Hydrochlorid – **8** in 72proz. Ausbeute isoliert und allein durch Umkristallisation analysenrein gewonnen werden.

Bei Verwendung der doppelten Menge Azomethin sind prinzipiell zwei Wege und damit zwei Produkte möglich: die disubstituierte *Mannichbase* **11** und das Oxazin **12**. (Formelschema s. Seite 622)

Tatsächlich entstand neben **8** nur **11**. Eine Oxazinbildung kann, wenn überhaupt, nur in geringem Maße stattgefunden haben. Auch mit der dreifachen Menge an Azomethin trat grundsätzlich kein anderer Reaktionsverlauf ein.

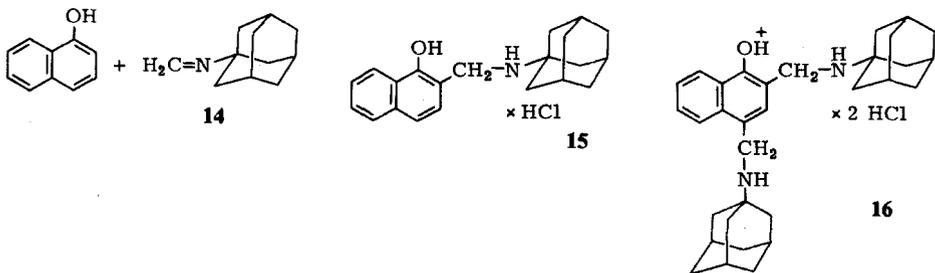


Tab. 1: Umsetzungen von 1-Naphthol mit tert.-Butylazomethin

Lösungsmittel	1-Naphthol : Azomethin	Produkte mit Ausb.
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ absol.	1 : 1	8 (21 %)
CH_2Cl_2	1 : 1	8 (72 %)
CH_2Cl_2	1 : 2	8 (33 %) 11 (16 %)
CH_2Cl_2	1 : 3	8 (33 %) 11 (43 %)

Dagegen zeigte die Umsetzung von tert.-Butylazomethin (10) und 1-Naphthol im Verhältnis 1 : 3 in abs. Ethanol andere Resultate.

Der im schwach alkalischen Bereich durch Einleiten von Chlorwasserstoff gebildete Niederschlag bestand aus 11 und 13, die durch ihre unterschiedliche Löslichkeit in Methylenechlorid voneinander getrennt werden konnten.



Adamantylazomethin **14**¹⁰⁾ ergab mit äquimolarer Menge 1-Naphthol in getrocknetem Methylenchlorid **15**. Bei Einsatz der doppelten Menge **14** erhielt man zusätzlich noch die zweifach substituierte Verbindung **16**.

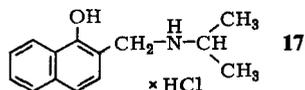
Insgesamt ist hiermit ein Verfahren entwickelt worden, das aus 1-Naphthol mit den Azomethinen sterisch gehinderter primärer Amine gezielt die Synthese der mono- und disubstituierten *Mannichbasen* erlaubt.

Direkte Umsetzung mit Hexahydro-s-triazinen

Primäre Amine bilden mit Formaldehyd Hexahydro-s-triazine¹²⁾. Dagegen sollen tert.-Alkylamine nach *Schmitz*⁷⁾ und *Hurwitz*⁸⁾ keine Hexahydro-s-triazine, sondern ausschließlich Azomethine geben. Im Fall des tert.-Butylamins bestehen in der Literatur Widersprüche. Neben dem Azomethin⁸⁾ wurde von anderen Autoren^{13,14)} auch das entsprechende Hexahydro-s-triazin dargestellt und eingehend spektroskopisch untersucht. In keinem Fall wird jedoch auf das gleichzeitige Vorhandensein der anderen Form aufmerksam gemacht.

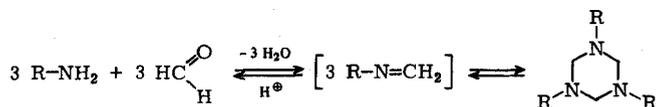
Erst *Scharf*⁴⁰⁾ wies nach, daß beide Formen nebeneinander entstehen, die durch fraktionierte Destillation voneinander getrennt werden konnten. Andere Alkylamine, so z. B. das 1-Aminoadamantan, zeigten diese Erscheinung nicht. Allerdings wurde auch festgestellt, daß bei den reinen isolierten Umsetzungsprodukten des tert.-Butylamins mit Formaldehyd immer eine Tendenz zur Trimerisierung bzw. zum Übergang in die monomere Form bestand.

Deshalb ist auch denkbar, daß andere Hexahydro-s-triazine, wenn auch nur in einem ungünstigen Verhältnis, ein Gleichgewicht mit ihrem entsprechenden Azomethin bilden können. Dies müßte aber genügen, um aus der Azomethinform heraus mit 1-Naphthol zu reagieren.



1-Naphthol wurde deshalb mit 1,3,5-Tribenzylhexahydro-s-triazin umgesetzt. Schon bei Raumtemperatur fand in getrocknetem Methylenchlorid eine Reaktion statt. Nach der Überführung in das Hydrochlorid konnte **4** isoliert werden. **4** entstand wie beim Ansatz mit freiem Amin und Paraformaldehyd in einer Ausbeute von über 70 %, das gewonnene Rohprodukt war aber hier erheblich sauberer, so daß es nach einmaligem Umkristallisieren analysenrein vorlag. Auch die Umsetzung mit 1,3,5-Triisopropylhexahydro-s-triazin ergab über 70 % **17**.

Nach diesen Ergebnissen muß wohl mit einem Gleichgewicht zwischen Azomethin und Hexahydro-s-triazin gerechnet werden, wobei sicherlich für die Ausbildung und Lage auch die Art des Reaktionspartners entscheidend ist.



Bei der Bildung der s-Triazin-Derivate wird in der Literatur¹²⁾ als erster Schritt die Entstehung des Azomethins postuliert, das anschließend zum Triazin trimerisiert. Das Gleichgewicht zwischen Monomer und Trimer ist pH-abhängig. Eventuell reicht beim 1-Naphthol die Acidität der phenolischen OH-Gruppe aus, um die Reaktion in Richtung der Azomethinbildung zu verschieben.

Insgesamt zeigen die Reaktionen von 1-Naphthol mit Formaldehyd und primären Aminen, daß bei Verwendung konventioneller Methoden eine starke Tendenz zur Bildung höhermolekularer Substanzen zu beobachten ist. Es deuten sich also Parallelen zur Umsetzung mit Hexamethylentetramin an.

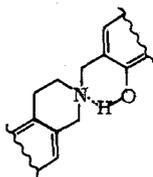
Diskussion zur Struktur der Substanz nach Duff und Bills

Unsere Untersuchungen hatten ergeben⁶⁾, daß der Verbindung aus 1-Naphthol und Hexamethylentetramin keine einfache Bis(naphthoxymethyl)-Struktur²⁾ zukommt, sondern eine höhermolekulare Species entsteht.

Unsere Modellversuche zeigten¹⁾, daß sowohl aus sekundären Aminen, als auch aus primären Aminen Verbindungen resultierten, in denen es immer in 2-Stellung zu einer Aminomethylierung gekommen war. Wahrscheinlich wird dies durch die Möglichkeit der Bildung eines sechsgliedrigen Chelatrings begünstigt.

Bei primären Aminen ist aber zusätzlich eine Oxazinbildung möglich, was an dieser Position die Entstehung von Polykondensaten verhindert, zum anderen ist aber auch eine zweite Alkylierung ohne anschließende Beteiligung der phenolischen OH-Gruppe denkbar. Darüber hinaus muß auch mit der Bildung von stickstofffreien Verknüpfungen zwischen zwei Kernen gerechnet werden.

Beim Hexamethylentetramin verfügt die hier wirksame „Aminkomponente“, das Ammoniak, über drei reaktive Wasserstoffe, wobei es neben einer Oxazinbildung zu einer weiteren Alkylierung des N-Atoms kommen kann. Deshalb ist in 2-Stellung folgende Partialstruktur denkbar:

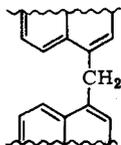


Bei Betrachtung der Reaktionsmöglichkeiten in 4-Stellung dürfen Analogien zu anderen polykondensierten Produkten, z. B. den Phenolharzen, nicht unberücksichtigt bleiben.

Bei der sauer katalysierten Darstellung von Novolaken¹⁵⁾ wird über eine Methylolzwischenstufe unter Wasseraustritt die Bildung von Methylenbrücken beschrieben. Solche nicht härtbaren Phenolharze können einer indirekten Härtung unterzogen werden, wenn man unter Erhitzen Stoffe, z. B. Hexamethylentetramin, zusetzt, die Formaldehyd abspalten können. Dabei kommt es zu einer Vernetzung der kettenförmigen Novolakmolekeln¹⁶⁾.

Bei fast allen basenkatalysierten Polykondensationen, wie der Bildung härtpbarer Phenolharze¹⁵⁾ ist keine Reaktion an der phenolischen OH-Gruppe zu beobachten. Hier werden über eine Methylolzwischenstufe Diphenylmethanstrukturen ausgebildet. Daneben ist auch die Bildung von Methylenetherbrücken beschrieben, die unter Formaldehydabspaltung auch in Methylenbrücken übergehen können.

Dies entspricht unseren Erfahrungen, da es zumindest bei 1-Naphthol mit freier 2- oder 4-Position im ersten Reaktionsschritt nie zu einer Alkylierung der phenolischen OH-Gruppe gekommen war.



Unsere Ergebnisse mit den verschiedenen Modellsstoffen sprechen jedoch für eine Verknüpfung über eine Methylenbrücke in 4-Stellung des 1-Naphthols bei der Substanz nach *Duff* und *Bills*. Sicherlich ist davon auszugehen, daß die Reaktion nicht einheitlich verläuft. Auf jeden Fall muß bei Umsetzung einer phenolischen Komponente mit Hexamethylentetramin mit der Bildung von Azomethinstrukturen gerechnet werden, die die Gelbfärbung des Rohproduktes verursachen.

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

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾ DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254 „Merck“, Laufstrecke 13 cm, Kammersättigung; Fließmittel I: Petrolether (Sdp. 40–60°)/Essigester/konz. NH₃ 70/30/2,5; II: CHCl₃/96proz. Ethanol/konz. NH₃ 80/20/2,5; III: Aceton/konz. NH₃ 100/1.

3-Benzyl-2,3-dihydro-4H-naphth[2,1e][1,3]oxazin-ium-chlorid (3)

3,6 g 1-Naphthol, 1,5 g Paraformaldehyd und 2,7 g frisch dest. Benzylamin wurden in 25 ml absol. Ethanol 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dabei entstanden zwei Phasen. Nach Abdest. des Lösungsmittels i. Vak. wurde der ölige Rückstand mit absol. Ether versetzt und Chlorwasserstoff eingeleitet; dabei schied sich ein weißer, kristalliner Niederschlag ab. Umkristallisation der hygroskopischen Kristalle aus absol. Ethanol/absol. Ether. Schmp.: 160° (Zers.) (Linström). Ausb.: 7,2 g (92 % d. Th.). Rf: 0,55 (FMI). IR: 3450 (breit), 3060, 3010, 2930, 2400 (sehr breit), 1640, 1605, 1570, 1510, 1500, 1460, 1440, 1400, 1370, 1320, 1270, 1230, 1215, 1200, 1155, 1135, 1110, 1085, 1025, 960, 930, 870, 815, 780, 765, 745, 700, 655 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,70 (s, 1 H, austauschbar, -N[⊕]-H), 7,20–8,17 (m, 11 H, arom. H), 5,73 (s, 2 H, -O-CH₂-N-), 4,40 (s, 4 H, -CH₂-N-CH₂-). MS: m/e (rel. Int./%) = M⁺ 275 (69), 258 (7), 184 (26), 157 (21), 156 (100), 129 (12), 128 (55), 127 (15), 118 (13), 91 (79), 77 (6), 65 (16), 36 (26). C₁₉H₁₇NO·HCl (312,8) Ber. C 73,2 H 5,82 N 4,5; Gef. C 73,1 H 5,76 N 4,4.

2-Benzylaminomethyl-1-naphthol-hydrochlorid (4)

A. 3,6 g 1-Naphthol wurden mit 0,75 g Paraformaldehyd und 2,7 g frisch dest. Benzylamin in 25 ml absol. Ethanol wie bei 3 umgesetzt. Das isolierte Hydrochlorid wurde aus absol. Ethanol

umkristallisiert. Schmp.: ab 155° beginnende Zers., bei 211° Verlust der kristallinen Struktur. Ausb.: 5,4 g (72 % d. Th.). Rf: 0,50 (FM I). IR: 3360 (breit), 3000 (breit), 2780, 2720, 1630, 1600, 1575, 1510, 1500, 1470, 1450, 1410, 1400, 1320, 1270, 1240, 1200, 1145, 1100, 1035, 960, 940, 900, 815, 760, 705, 670 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,83 (s, breit, 3 H, austauschbar, -OH, -N[⊕]-H), 8,28–8,48 (m, 1 H, aromat. H), 7,33–7,98 (m, 10 H, aromat. H), 4,46 (s, 2 H, -CH₂-N-), 4,23 (s, 2 H, -CH₂-N-). MS: m/e (rel. Int./%) = M⁺ 263 (41), 157 (16), 156 (100), 129 (10), 128 (66), 127 (26), 107 (44), 106 (80), 91 (39), 79 (29), 77 (24), 63 (13), 51 (28), 36 (44).

Auch bei analysenreiner Substanz tritt M⁺ 275 von 3 auf. Mit zunehmendem Aufheizen der Probe bei der Spektrenaufnahme vergrößerte sich dieser Peak im Vergleich zum Molpeak M⁺ 263 von 4. C₁₈H₁₇NO·HCl (299,8) Ber. C 72,1 H 6,05 N 4,7; Gef. C 72,3 H 6,17 N 4,7.

B. 3,6 g 1-Naphthol und 3,0 g 1,3,5-Tribenzylhexahydro-1,3,5-triazin wurden in 20 ml getrocknetem Methylenchlorid gelöst. Der Ansatz stand 2 h bei Raumtemp. und wurde anschließend noch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein öliges Rückstand, der in absol. Ether aufgenommen wurde. Der beim Einleiten von Chlorwasserstoff entstandene Niederschlag wurde aus absol. Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 211° (Zers. ab 155°). Ausb.: 5,2 g (69 % d. Th.). IR: identisch mit dem Spektrum von 4 aus dem Ansatz mit Paraformaldehyd in absol. Ethanol.

4,4'-Methylenbis(2-dibenzylaminomethyl-1-naphthol)-dihydrochlorid (5)

3,6 g 1-Naphthol, 1,5 g Paraformaldehyd und 3,6 g Benzylaminhydrochlorid wurden in 25 ml absol. Ethanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 90 min begann sich ein weißer Niederschlag von 5 abzuscheiden, der durch Kochen in absol. Ethanol gereinigt wurde. Schmp.: ab 163° langsame Zers., ab 241° Verkohlung. Ausb.: 1,4 g (18 % d. Th.). Rf: 0,28 (FM I). IR: 3260 (breit), 3000 (sehr breit), 2770, 2710, 2590, 1630, 1605, 1580, 1510, 1500, 1460, 1425, 1400, 1265, 1250, 1210, 1150, 1110, 1035, 975, 955, 910, 890, 840, 805, 760, 750, 700 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,47–9,94 (m, breit, 6 H, austauschbar, 2x -OH, 2x H-N[⊕]-H), 8,33–8,45 (m, 2 H, aromat. H), 8,00–8,12 (m, 2 H, aromat. H), 7,32–7,63 (m, 16 H, aromat. H), 4,65 (s, 2 H, Ar-CH₂-Ar), 4,20 (s, verbreitert, 2 H, -CH₂-N-H), 4,10 (s, verbreitert, 2 H, -CH₂-N-H). MS: m/e (rel. Int./%) = M⁺ tritt nicht auf, 338 (3), 324 (6), 295 (4), 281 (4), 248 (3), 234 (4), 195 (4), 172 (32), 171 (22), 159 (11), 158 (100), 157 (52), 144 (62), 129 (38), 128 (38), 127 (16), 116 (22), 115 (46), 106 (23), 91 (24). C₃₇H₃₄N₂O₂·2HCl (611,6) Ber. C 72,7 H 5,93 N 4,6; Gef. C 72,4 H 6,06 N 4,5. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in 25 ml Aceton aufgenommen und mit einigen Tropfen Petrolether (Sdp. 40–60°) versetzt. Dabei fielen 600 mg Benzylaminhydrochlorid aus.

2,4-Di-methylaminomethyl-1-naphthol-dihydrochlorid (6)

7,2 g 1-Naphthol, 1,5 g Paraformaldehyd und 3,4 g Methylaminhydrochlorid wurden in 50 ml absol. Ethanol 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der zurückbleibende Kristallbrei mit Methylenchlorid versetzt und der entstehende Niederschlag (950 mg) als Methylaminhydrochlorid identifiziert.

Das Lösungsmittel wurde erneut abgezogen und der ölige Rückstand in 5 ml absol. Ethanol und 25 ml absol. Ether aufgenommen. In der Kälte bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der aus absol. Ethanol umkristallisiert wurde. Hygroskopische Kristalle vom Schmp.: 169–170° (Zers.) (Linstrom). Ausb.: 1,1 g (7 % d. Th.). Rf: 0,06 (FM II). IR: 3250 (breit), 3060, 2960 (breit), 2750, 2400, 1630, 1580, 1515, 1465, 1400, 1350, 1280, 1210, 1170, 1110, 1050, 1020, 970, 930, 890, 840, 770, 705 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,30 (s, sehr breit, 5 H, austauschbar, -OH, 2x H-N[⊕]-H), 8,36–8,52 (m, 1 H, aromat. H), 8,11–8,27 (m, 1 H, aromat. H), 7,84 (s, 1 H, aromat. H), 7,49–7,75 (m, 2 H, aromat. H), 4,49 (s, 2 H, -CH₂-N-), 4,34 (s, 2 H, -CH₂-N-), 2,57 (s, 6 H, 2x -CH₃). C₁₄H₁₈N₂O·2HCl (303,2) Ber. C 55,5 H 6,65 N 9,2; Gef. C 55,4 H 6,73 N 8,8.

4,4'-Methylenbis(2-di-tert.-butylaminomethyl-1-naphthol)-dihydrochlorid (7)

7,2 g 1-Naphthol, 1,5 g Paraformaldehyd und 5,5 g tert.-Butylaminhydrochlorid wurden in 50 ml absol. Ethanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der zurückbleibende Kristallbrei mit Chloroform versetzt und der in der Kälte gebildete Niederschlag (4,4 g) als tert.-Butylaminhydrochlorid identifiziert. Aus der Chloroformlösung schied sich über einen Zeitraum von drei Wochen eine weitere Substanz ab, die als 7 identifiziert wurde. Nadeln aus absol. Methanol/absol. Ether. Schmp.: ab 155° fortschreitende Zers., dabei sublimiert ein Teil der Substanz ab. Ausb.: 1,5 g (17 % d.Th.). Rf: 0,4 (FM I). IR: ab 3600 breite Assoziationsbande, 3140 (verbr.), 2980 (verbr.), 2800, 2620, 2420, 1660, 1605, 1580, 1510, 1480, 1430, 1405, 1380, 1330, 1295, 1240, 1200, 1175, 1150, 1105, 980, 890, 810, 785, 760 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 9,78 (s, 2H, austauschbar, 2x -OH), 9,03 (s, breit, 4H, austauschbar, H-N[⊕]-H), 8,28–8,47 (m, 2H, arom. H), 7,93–8,14 (m, 2H, arom. H), 7,33–7,63 (m+s, 6H, arom. H), 4,60 (s, 2H, Ar-CH₂-Ar), 4,13 (s, verbreitert, 4H, 2x -CH₂-N[⊕]-), 1,38 (s, 18H, 2x -C(-CH₃)₃). MS: m/e (rel. Int./%) = M⁺ 470 (0,6), 426 (6), 358 (5), 339 (7), 338 (13), 284 (4), 283 (12), 214 (17), 213 (22), 212 (5), 201 (4), 200 (33), 196 (4), 195 (6), 170 (10), 169 (2), 157 (15), 127 (17), 126 (2), 115 (2), 99 (20), 98 (3), 74 (6), 70 (4), 69 (13), 58 (5), 57 (100), 56 (4), 55 (8), 42 (13), 40 (8). C₃₁H₃₈N₂O₂ · 2HCl (543,6) Ber. C 68,5 H 7,42 N 5,2; Gef. C 68,5 H 7,57 N 4,9.

tert.-Butylazomethin (10)

Darstellung nach Scharf¹⁰⁾. Sdp.: 66–67°, Lit.¹⁰⁾ 64°, Lit.⁸⁾ 63–65°. Ausb.: 65 % d.Th..

2-tert.-Butylaminomethyl-1-naphthol-hydrochlorid (8)

A. 3,6 g 1-Naphthol wurden in 25 ml absol. Ethanol gelöst und 2,1 g **10** unter Rühren langsam zugegeben. 2 h Stehen bei Raumtemp. Aufarbeitung: 1) Nach Abdest. des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in 50 ml Chloroform aufgenommen und mit 6×30 ml 3N-HCl extrahiert, die organische Phase wurde verworfen. 2) Die salzsauren Extrakte wurden ammoniakalisch gemacht und mit 6×30 ml Chloroform/Isopropanol 3:1 ausgeschüttelt. 3) Nach Waschen und Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und der ölige Rückstand in 30 ml absol. Ether aufgenommen. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der aus n-Propanol/absol. Ether umkristallisiert wurde. Schmp.: ab 155° langsame Zers.. Ausb.: 1,4 g (21 % d.Th.).

B. 3,6 g 1-Naphthol wurden in 25 ml getrocknetem Methylenchlorid gelöst. Unter Rühren wurden zu dieser Lösung 2,1 g **10** getropft. Der Ansatz blieb 2 h bei Raumtemp. stehen und wurde anschließend noch 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdest. des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit 50 ml absol. Ether versetzt, beim Einleiten von Chlorwasserstoff konnte ein kristalliner Niederschlag isoliert werden. Farblose Prismen aus absol. Methanol. Schmp.: ab 165° (Zers.). Ausb.: 4,8 g (72 % d.Th.). Rf: 0,87 (FM II). IR: 3150 (breit), 2970 (breit), 2800, 2620, 2510, 2410, 1630, 1600, 1575, 1510, 1470, 1440, 1405, 1380, 1270, 1250, 1190, 1145, 1090, 1025, 970, 890, 840, 810, 770, 750, 670 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 9,91 (s, breit, 1H, austauschbar, -OH), 9,08 (s, breit, 2H, austauschbar, H-N[⊕]-H), 8,23–8,43 (m, 1H, arom. H), 7,78–7,95 (m, 1H, arom. H), 7,36–7,70 (m, 4H, arom. H), 4,24 (s, 2H, -CH₂-N[⊕]-), 1,43 (s, 9H, -C(-CH₃)₃). MS: m/e (rel. Int./%) = M⁺ 229 (31), 212 (4), 171 (3), 170 (3), 157 (23), 156 (100), 129 (8), 128 (27), 127 (12), 115 (5), 57 (58), 56 (11), 36 (18). C₁₅H₁₉NO · HCl (265,8) Ber. C 67,8 H 7,59 N 5,3; Gef. C 68,0 H 7,58 N 5,2.

3-tert.-Butyl-2,3-dihydro-4H-naphth[2,1e][1,3]oxazin-2-on (9)

3,0 g Hydrochlorid **8** wurden in 30 ml Wasser suspendiert und im Scheidetrichter mit 30 ml Chloroform unterschichtet. Die wäßrige Phase wurde tropfenweise mit konz. Ammoniak bis zur

alkalischen Reaktion versetzt und die freigesetzte Base sofort in Chloroform geschüttelt. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert, der ölige Rückstand in 25 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 1,8 g N,N'-Carbonyldimidazol versetzt. Der Ansatz blieb über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Abdestillieren des THF wurde der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen und wiederholt mit $\text{N-H}_2\text{SO}_4$ extrahiert, um das gebildete Imidazol zu entfernen. Nach Waschen und Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel wieder abgezogen und der Rückstand mit heißem Cyclohexan extrahiert. Beim Einengen der Cyclohexanlösung schied sich weiße Kristalle ab, die aus Cyclohexan umkristallisiert wurden. Schmp.: 102° (Linström). Ausb. 1,1 g (38 % d.Th.). Rf: 0,68 (FMIII). IR: 3070, 2980, 2920, 1710, 1610, 1585, 1515, 1470, 1455, 1440, 1420, 1400, 1390, 1370, 1285, 1270, 1245, 1185, 1145, 1095, 1060, 1020, 870, 805, 770, 750, 645, 625 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,17–8,32 (m, 1H, arom. H), 7,70–7,87 (m, 1H, arom. H), 7,03–7,62 (m, 4H, arom. H), 4,56 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 1,58 (s, 9H, $-\text{C}(-\text{CH}_3)_3$). MS: m/e (rel. Int./%) = M^+ 255 (13), 199 (13), 157 (13), 156 (100), 129 (2), 128 (12), 127 (7), 57 (17). $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (255,3) Ber. C 75,3 H 6,71 N 5,5; Gef. C 75,3 H 6,79 N 5,4.

2,4-Di-tert.-butylaminomethyl-1-naphthol-dihydrochlorid (11)

2-tert.-Butylaminomethyl-1-naphthol-hydrochlorid (8)

Analog der Darstellung von **8** wurden 3,6 g 1-Naphthol und 4,2 g **10** in 25 ml getrocknetem Methylenchlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die etherische Lösung schied sich bei einem $\text{pH} \geq 7$ vorwiegend **11** ab, das aus absol. Methanol/absol. Ether umkristallisiert wurde. Im neutralen bis schwach sauren Bereich konnten 2,2 g (33 % d.Th.) **8** isoliert werden.

2,4-Di-tert.-butylaminomethyl-1-naphthol-dihydrochlorid (11)

Schmp.: ab 155° (Zers.), bei höheren Temp. sublimiert ein Teil der Substanz ab. Ausb.: 1,2 g (16 % d.Th.). Rf: 0,1 (FM I). IR: 3420 (breit), 2980 (breit), 2770, 2420, 1660, 1590, 1575, 1515, 1480, 1435, 1430, 1405, 1380, 1345, 1290, 1240, 1195, 1155, 1110, 975, 910, 895, 850, 790, 775, 720, 680, 655 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 10,16 (s, 1H, austauschbar, $-\text{OH}$), 9,13 (s, breit, 4H, 2x $\text{H}-\text{N}^{\oplus}(\text{H})$), 8,33–8,55 (m, 1H, arom. H), 7,92–8,23 (m, 1H, arom. H), 7,93 (s, 1H, arom. H), 7,53–7,79 (m, 2H, arom. H), 4,20 (s, breit, nach Austausch mit D_2O zwei Signale bei 4,33 und 4,51, 4H, 2x $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 1,47 (s, 18H, 2x $-\text{C}(-\text{CH}_3)_3$). MS: m/e (rel. Int./%) = M^+ 314 (15), 242 (9), 241 (17), 227 (15), 226 (100), 186 (7), 185 (15), 184 (69), 170 (5), 169 (18), 156 (4), 155 (5), 142 (8), 141 (58), 139 (7), 115 (20), 113 (6), 58 (77), 57 (16), 42 (13), 41 (22), 39 (14), 36 (56). $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ (387,4) Ber. C 62,0 H 8,33 N 7,2; Gef. C 62,0 H 8,58 N 7,0.

6-tert.-Butylaminomethyl-3-tert.-butyl-2,3-dihydro-4H-naphth[2,1e][1,3]oxazin-dihydrochlorid (13)

Analog der Darstellung von **8** wurden 3,6 g 1-Naphthol und 6,3 g **10** in 25 ml absol. Ethanol umgesetzt und aufgearbeitet. Der beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die etherische Lösung im schwach alkalischen Bereich abgeschiedene Niederschlag wurde abgetrennt und nach dem Trocknen in 100 ml Methylenchlorid gekocht; der in Methylenchlorid unlösliche Anteil wurde durch IR-Vergleich als **11** identifiziert. Der im organischen Lösungsmittel lösliche Teil wurde nach der Isolierung aus Methylenchlorid/absol. Ether umkristallisiert. Schmp.: 163° (Zers.) (Linström). Ausb.: 1,1 g (11 % d.Th.). Rf: 0,1 (FM I). IR: 3420 (breit), 2980, 2770 (breit), 2630, 2420, 1635, 1580, 1515, 1465, 1430, 1405, 1380, 1365, 1280, 1245, 1220, 1205, 1155, 1135, 1090, 1025, 1005, 980, 880, 870, 840, 770, 660 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9,28 (s, breit, austauschbar, 3H, $\text{H}-\text{N}^{\oplus}(\text{H})$, $-\text{N}^{\oplus}(\text{H})$),

7,96–8,26 (m, 2H, arom. H), 7,42–7,71 (m + s, 3H, arom. H), 5,17 (s, 2H, -O-CH₂-N-), 4,43 (s, 2H, -CH₂-N-), 4,17 (s, 2H, -CH₂-N-), 1,49 (s, 9H, -C(-CH₃)₃), 1,17 (s, 9H, -C(-CH₃)₃). MS: m/e (rel. Int./%) = M⁺ 326 (29), 270 (3), 254 (4), 241 (17), 227 (18), 226 (100), 199 (5), 198 (29), 185 (9), 184 (15), 170 (9), 169 (18), 157 (5), 142 (7), 141 (44), 128 (4), 127 (5), 115 (13), 86 (6), 85 (7), 70 (33), 58 (31), 57 (54), 42 (13), 41 (45), 36 (35). C₂₁H₃₀N₂O · 2HCl (399,4).

Adamantylazomethin (14)

Darstellung nach Scharf¹⁰⁾. Nach Umkristallisation aus Aceton feine weiße Nadeln. Schmp.: 170° (Mettler). Ausb.: 93 % d.Th..

2-Adamantylaminomethyl-1-naphthol-hydrochlorid (15)

0,9 g 1-Naphthol und 1,0 g **14** wurden in 10 ml getrocknetem Methylenchlorid gelöst. Der Ansatz blieb 3 h bei Raumtemp. stehen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in absol. Ether aufgenommen, beim Einleiten von Chlorwasserstoff schied sich ein kristalliner Niederschlag ab, der aus absol. Methanol/absol. Ether umkristallisiert wurde. Schmp.: ab 180° langsame Zers.. Ausb.: 1,7 g (79 % d.Th.). Rf: 0,65 (FMI). IR: 3140 (breit), 3060, 2920, 2860, 2760, 2640, 2410, 1630, 1600, 1550, 1515, 1450 (breit), 1410, 1370, 1345, 1310, 1275, 1235, 1195, 1185, 1110, 1090, 1080, 970, 815, 810, 760, 750, 670 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,97 (s, breit, 1H, austauschbar, -OH), 9,00 (s, sehr breit, 2H, austauschbar, H-N[⊕]-H), 8,25–8,41 (m, 1H, arom. H), 7,77–7,93 (m, 1H, arom. H), 7,37–7,67 (m, 4H, arom. H), 4,25 (s, 2H, -CH₂-N-), 2,06 (s, verbreitert, 9H, -C-H), 1,66 (s, verbreitert, 6H, -C-H). MS: m/e (rel. Int./%) = 163 (1), 156 (8), 151 (12), 136 (3), 135 (13), 128 (18), 127 (5), 108 (7), 102 (5), 95 (10), 94 (100), 93 (11), 91 (6), 82 (4), 81 (4), 80 (4), 79 (9), 78 (4), 77 (13), 74 (4), 67 (6), 65 (4), 58 (4), 57 (9), 42 (6), 41 (10), 39 (8), 36 (5). C₂₁H₂₅NO · HCl (343,9) Ber. C 73,3 H 7,62 N 4,1; Gef. C 73,2 H 7,80 N 4,0.

2,4-Di-adamantylaminomethyl-1-naphthol-dihydrochlorid (16)

0,66 g 1-Naphthol und 1,5 g **14** wurden unter Rühren in 10 ml getrocknetem Methylenchlorid gelöst. Der Ansatz blieb 3 h bei Raumtemp. stehen und wurde nach Zugabe von weiteren 10 ml Methylenchlorid noch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Ansatz in absol. Ether aufgenommen, beim Einleiten von Chlorwasserstoff schied sich im schwach alkalischen bis neutralen Bereich **16** ab. Umkristallisation aus absol. Methanol/absol. Ether. Schmp.: ab 165° langsame Zers. Ausb.: 1,5 g (60 % d.Th.). IR: 3380 (breit), 2920 (breit), 2760, 2430, 1630, 1580, 1515, 1460, 1400, 1365, 1345, 1310, 1275, 1180, 1160, 1110, 1075, 1005, 970, 940, 765 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,16 (s, 1H, austauschbar, -OH), 9,13 (s, breit, 4H, austauschbar, 2x H-N[⊕]-H), 8,35–8,53 (m, 1H, arom. H), 7,95–8,23 (m + s, 2H, arom. H), 7,54–7,75 (m, 2H, arom. H), 4,43 (s, breit, 4H, nach Austausch mit D₂O zwei Signale bei 4,33 und 4,50, 2x -CH₂-N-), 2,17 (s, verbreitert, 18H, -C-H), 1,73 (s, verbreitert, 12H, -C-H). MS: m/e (rel. Int./%) = M⁺ tritt nicht auf, 184 (3), 170 (1), 163 (1), 151 (10), 141 (8), 135 (15), 115 (3), 108 (6), 95 (11), 94 (100), 93 (9), 91 (7), 79 (10), 77 (11), 67 (6), 65 (4), 58 (8), 54 (4), 42 (8), 41 (11), 39 (8), 36 (7). C₃₂H₄₂N₂O · 2HCl (543,6) Ber. C 70,7 H 8,16 N 5,2; Gef. C 70,4 H 8,33 N 4,9.

2-Isopropylaminomethyl-1-naphthol-hydrochlorid (17)

3,6 g 1-Naphthol und 1,8 g 1,3,5-Triisopropylhexahydro-1,3,5-triazin wurden analog der Darstellung **B** von **4** behandelt. Das isolierte Hydrochlorid wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Schmp.: 149° (Zers.) (Linstrom). Ausb.: 6,3 g (72 % d.Th.). Rf: 0,19 (FMI). IR: 3160, 3060, 2980, 2940, 2800, 2780, 2750, 2700, 2580, 2420 (breit), 1635, 1600, 1575, 1510, 1470, 1445, 1440, 1395, 1350, 1290, 1270, 1255, 1230, 1210, 1200, 1170, 1160, 1150, 1125, 1095, 1085, 1025, 995, 965, 950, 875, 830, 805, 785,

750, 740, 705, 670 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 8,93–10,23 (m, breit, unstrukturiert, 3 H, austauschbar, $-\text{OH}$, $\text{H-N}^{\oplus}\text{-H}$), 8,23–8,45 (m, 1 H, arom. H), 7,73–7,96 (m, 1 H, arom. H), 7,34–7,66 (m, 4 H, arom. H), 4,31 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-N-}$), 3,13–3,78 (m, 1 H, $-\text{C-H}$), 1,34 (d, $J = 7$ Hz, 6 H, $2x-\text{CH}_3$). MS: m/e (rel. Int. %) = M^+ 215 (6), 157 (6), 156 (25), 149 (3), 135 (4), 129 (4), 128 (18), 127 (6), 108 (5), 92 (10), 91 (13), 79 (3), 78 (7), 71 (5), 70 (5), 59 (8), 58 (6), 45 (45), 41 (100). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (251,8) Ber. C 66,8 H 7,20 N 5,6; Gef. C 66,9 H 7,45 N 5,4.

Literatur

18. Mitt.: H. Möhrle und K. Tröster, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 397 (1982).
- J.C. Duff und E.J. Bills, J. Chem. Soc. 1934, 1305.
- H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960.
- M. Tramontini, Synthesis 1973, 703.
- W.J. Burke, M.J. Kolbezen und C.W. Stephens, J. Am. Chem. Soc. 74, 3601, (1952).
- H. Möhrle und K. Tröster, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 222 (1982).
- E. Schmitz, Dreiringe mit zwei Heteroatomen, Springer Verlag, Berlin 1967.
- M.D. Hurwitz, US Pat. 2. 582. 128 (1952); C.A. 46, 8146 f (1952).
- G. Pieper in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Org. Chemie, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Band XI/2, Stuttgart 1958.
- Dissertation U. Scharf, FU Berlin 1974.
- H.A. Staab, Justus Liebigs Ann. Chem. 609, 75 (1957).
- E.M. Smolin und L. Rapoport in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, s-Triazines and Derivatives, ed. A. Weissberger, Interscience, New York 1959.
- R.A.Y. Jones, A.R. Katritzky und M. Snarey, J. Chem. Soc. B. 1970, 135.
- F.G. Riddell und J.M. Lehn, Chem. Commun. 12, 375 (1966).
- Ullmanns Encyklopädie der techn. Chemie, 3. Aufl., Bd. XIII, Hrsg. W. Foerst, Urban und Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 1962.
- A. Zinke und F. Hanus, Monatsh. Chem. 78, 311 (1948).

[Ph 476]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 630–633 (1982)

Heterocyclische 1,6-Methano-[10]annulensysteme, 6. Mitt.¹⁾

1,6-Methano-[10]annulenyl-tetrathiafulvalen-mono-S-oxid – „push-pull“-stabilisiertes 1,6-Methano-[10]annulen

Richard Neidlein*²⁾ und Hartmut Zeiner³⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universitäten Karlsruhe (TH) und Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg
Eingegangen am 12. August 1981

Es wird über die Synthese des donor-akzeptor-substituierten 1,6-Methano-[10]annulens (**2**) ausgehend vom Bis-dithio-acetal **1** berichtet, in geringer Menge konnte das Tetrathiafulvalenhomologe **3** nachgewiesen und isoliert werden.