

H. Böhme und W. Stammberger

Über Dialkyl-[2-chlor-3,3-diphenyl-allyl]-amine

33. Mitt. über α -halogenierte Amine¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 15. Juni 1971)

Das aus 1-Chlor-2,2-diphenyl-äthen (1) und n-Butyllithium erhaltene Carbenoid 2 reagiert mit α -halogenierten Aminen 4 unter Bildung von Dialkyl-[2-chlor-3,3-diphenyl-allyl]-aminen 3.

Dialkyl-[2-chloro-3,3-diphenyl-allyl]-amines

The carbenoid 2, which results from 1-chloro-2,2-diphenyl-ethene (1) and n-butyl lithium, forms with α -halo amines 4 the dialkyl-[2-chloro-3,3-diphenyl-allyl]-amines 3.

Köbrich und Mitarb.²⁾ haben gezeigt, daß sich 1-Chlor-2,2-diaryl-äthene bei tiefen Temperaturen in Tetrahydrofuran-Lösung mit n-Butyllithium zu beständigen Carbenoiden des Typs 2 umsetzen, die durch nucleophile und elektrophile Reaktivität charakterisiert sind. Uns interessierte das Verhalten dieser Carbenoide 2 gegenüber den elektrophilen Carbimoniumhalogeniden 4; hier war mit der Bildung von 2-Chlor-3,3-diphenyl-allylaminen 3 zu rechnen, Verbindungen, die ihrer Konstitution wegen pharmazeutisches Interesse verdienen.

Erwartungsgemäß trat Umsetzung ein, wenn zu dem aus 1-Chlor-2,2-diphenyl-äthen (1) und n-Butyllithium bei -110° unter Reinststickstoff in einem Tetrahydrofuran-Ligroin-Gemisch hergestellten Carbenoid 2 Carbimoniumhalogenid 4 gegeben wurde. Es war eine Temperaturerhöhung zu beobachten, die durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff ausgeglichen wurde, weil bei Temperaturen oberhalb -80° die Gefahr einer anionotropen Phenylgruppenwanderung vom β - zum α -Kohlenstoff, der Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung³⁾ zu Diphenyl-acetylen besteht. Als Carbimoniumhalogenide wurden Dimethyl-chlormethyl-amin (4a), N-Chlormethyl-piperidin (4b), N-Chlormethyl-hexamethylenimin (4c), N-Chlormethyl-morpholin (4d) und N-[α -Chlorbenzyl]-piperidin (4e) eingesetzt, die durch Spaltung der zugehörigen Amine mit Acetylchlorid⁴⁾ gewonnen worden waren. Die erhaltenen Reaktionsprodukte 3 waren meist kristallin. Flüssig fiel das Anfangsglied der Reihe 3a an,

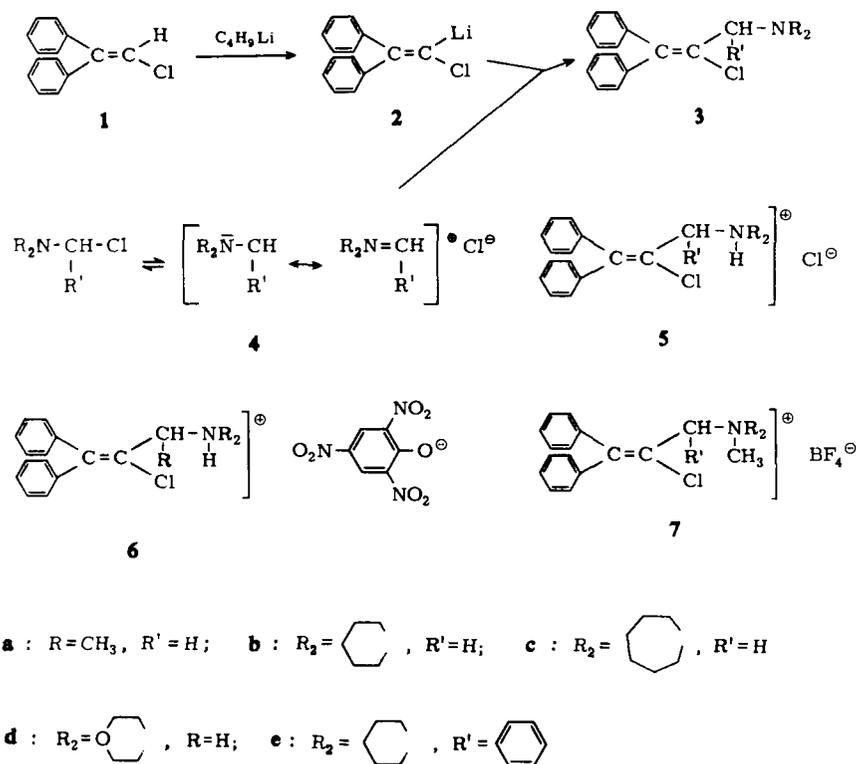
1 32. Mitt.: H. Böhme, M. Haake und G. Auerhoff, Arch. Pharmaz. 305, 88 (1972).

2 Vgl. G. Köbrich, Angew. Chem. 79, 15 (1967); T. Chivers, Organometal. Chem. Rev. A 6, 1 (1970).

3 Vgl. H. Krauch und W. Kunz, Namenreaktionen der organischen Chemie, S. 537, Hüthig-Verlag, Heidelberg 1962.

4 H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

das im Feinvakuum destillierbar war, sowie 3e, das durch SC an neutralem Aluminiumoxid Woelm gereinigt wurde. Aus den Basen konnten mit Chlorwasserstoff, Pikrinsäure oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat die kristallinen Salze 5, 6 oder 7 gewonnen werden. Chemisch waren die 2-Chlor-3,3-diphenyl-allylamine 3 recht stabil, da das Chlor am Vinylkohlenstoff schwierig zu substituieren ist und damit die für β -halogenierte Amine charakteristische Umlagerung über Aziridiniumionen⁵⁾ erschwert ist.



2-Chlor-3-piperidino-1,1-diphenyl-propen-(1) (3b) zeigte subcutan bei der weiblichen Ratte appliziert keine Wirkung im Test auf Hemmung der Implantation. Gegenüber unbehandelten Kontrollen war die durchschnittliche Fetenzahl nicht herabgesetzt. An der Ratte ließ sich auch keine oestrogene bzw. antioestrogene Wirkung nachweisen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, letzteren insbesondere für die Durchführung pharmakologischer Untersuchungen.

5 D. R. Christ und N. J. Leonard, *Angew. Chem.* 81, 953 (1969).

Beschreibung der Versuche

2-Chlor-3-dimethylamino-1,1-diphenyl-propen-(1) (3a)

In einem Vierhalskolben mit KPG-Rührer Tieftemperaturthermometer Gaseinleitungsrohr, Tropftrichter und Quecksilberüberdruckventil wurden 6,5 g 1-Chlor-2,2-diphenyl-äthen (1) in 80 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Ligroin unter Reinst-N₂ bei 105–110° innerhalb 30 Min. mit 0,03 Mol n-Butyllithium (20proz. Lösung in n-Hexan) metalliert. Dazu gab man unmittelbar zuvor durch Aminalspaltung⁴⁾ gewonnene 3,0 g Dimethyl-chlormethyl-amin (4a) und glich den Temperaturanstieg durch Eintauchen in flüss. N₂ aus. Man rührte noch 4 Std. bei 100–110° und hydrolysierte nach Erwärmen auf Raumtemp. durch Zugabe von 20 ml Wasser. Die organ. Phase wurde über „Sikkon-Fluka“ getrocknet, sodann eingeeengt und der Rückstand bei 10⁻² Torr/Luftbad 110° destilliert. Farbloses, leicht bewegliches Öl. n_D^{22} 1,5848, Ausb. 4,1 g (50 % d. Th.).

C ₁₇ H ₁₈ ClN (271,8)	Ber.: C 75,13	H 6,68	Cl 13,04	N 5,15
	Gef.: C 75,41	H 6,76	Cl 12,94	N 5,22

N-Methyl-tetrafluoroborat 7a: Aus äquimolaren Mengen 3a und Trimethyloxonium-fluoroborat in Methylenchlorid. Schmp. 149° (aus Äthanol/Äther).

C ₁₈ H ₂₁ ClN] BF ₄ (373,6)	Ber.: C 57,86	H 5,67	Cl 9,49	N 3,75
	Gef.: C 57,61	H 5,57	Cl 9,57	N 3,51

2-Chlor-3-piperidino-1,1-diphenyl-propen-(1) (3b)

Analog 3a durch Umsetzung mit N-Chlormethyl-piperidin (4b). Schmp. 115° (aus Methanol). Ausb.: 70 % d. Th.

C ₂₀ H ₂₂ ClN (311,9)	Ber.: C 77,03	H 7,11	Cl 11,37	N 4,49
	Gef.: C 76,85	H 7,16	Cl 11,35	N 4,15

Hydrochlorid 5b: Zers. P. 190° (aus Äthanol).

C ₂₀ H ₂₃ ClN] Cl (348,3)	Ber.: C 68,97	H 6,65	Cl 20,36	N 4,02
	Gef.: C 69,49	H 7,02	Cl 20,43	N 3,71

N-Methyl-tetrafluoroborat 7b: Zers. P. 200° (aus Tetrahydrofuran).

C ₂₁ H ₂₅ ClN] BF ₄ (413,7)	Ber.: C 60,97	H 6,09	Cl 8,57	N 3,38
	Gef.: C 60,96	H 5,67	Cl 8,69	N 3,18

2-Chlor-3-[N-hexamethylenimino]1,1-diphenyl-propen-(1) (3c)

Analog 3a durch Umsetzung mit N-Chlormethyl-hexamethylenimin. Schmp. 88–90° (aus Äthanol), Ausb.: 54 % d. Th.

C ₂₁ H ₂₄ ClN (325,9)	Ber.: C 77,40	H 7,42	Cl 10,88	N 4,30
	Gef.: C 77,43	H 7,51	Cl 10,87	N 4,26

2-Chlor-3-morpholino-1,1-diphenyl-propen-(1) (3d)

Analog 3a durch Umsetzung mit N-Chlormethyl-morpholin. Schmp. 73° (aus Äthanol), Ausb.: 43 % d. Th.

C ₁₉ H ₂₀ ClNO (313,8)	Ber.: C 72,72	H 6,42	Cl 11,30	N 4,46
	Gef.: C 73,07	H 6,53	Cl 11,24	N 4,23

Pikrat 6d: Schmp. 163° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{21}ClNO$]	$C_6H_2N_3O_7$ (542,9)	Ber.: C 55,31	H 4,27	Cl 6,53	N 10,32
		Gef.: C 55,70	H 4,33	Cl 6,52	N 10,08

2-Chlor-3-piperidino-1,1,3-triphenyl-propen-(1)-hydrochlorid (5e)

Analog **3a** durch Umsetzung mit N-[α -Chlorbenzyl]piperidin (**4e**). Das hinterbleibende, ölige Reaktionsprodukt wurde in Chloroformlösung über eine Säule von neutralem Aluminiumoxid „Woelm“ gereinigt und anschließend ins Hydrochlorid übergeführt. Schmp. 150° (aus Äthanol), Ausb.: 31 % d. Th.

$C_{26}H_{27}ClN$] Cl (424,4)	Ber. C 73,58	H 6,41	Cl 16,70	N 3,30
	Gef.: C 73,40	H 6,74	Cl 16,37	N 3,31

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg/L., Marbacher Weg 6

[Ph 61]

H. Auterhoff und H.-J. Riethmüller

Die Farbreaktion des Diäthylstilböstrols mit Vanillin*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 22. Juni 1971)

Die Farbreaktion, die Diäthylstilböstrol (I) mit Vanillin in Essigsäure-Salzsäure mit Chloramin T gibt, wurde untersucht und eine Reihe von Zwischenstufen isoliert. I geht bei der Oxidation über das Diäthylstilbenchinon II in Isodienöstrol (III) über, für das die Z,Z-Konfiguration bewiesen wurde. III gibt beim Erhitzen mit Essigsäure-Salzsäure als Hauptprodukt das Indenderivat V, nebenbei das Indenderivat VI. Setzt man V mit Vanillin in Essigsäure-Salzsäure um, so entsteht die Leukoform des Triphenylmethanderivates VII, das bei Oxidation die blaue chinoide Oxoniumform bzw. das entsprechende Carboniumsalz VIII gibt.

The Colour Reaction of Diethylstilbestrol with Vanillin

The colour reaction of diethylstilbestrol (I) with vanillin in acetic acid-hydrochloric acid and chloramine T was studied and intermediates were isolated. During the oxidation I changes via diethylstilbenquinone (II) to isodienestrol (III) for which the Z,Z-conformation was proved. On heating with acetic acid-hydrochloric acid III gives the indene derivative V as the main product, besides the indene derivative VI. V yields with vanillin in acetic acid-hydrochloric acid the leucoform of the triphenylmethane derivative VII which gives by oxidation the blue quinonoid oxonium form or the corresponding carbonium salt VIII.

*) Aus der Dissertation H.-J. Riethmüller, Tübingen 1971