

HEINRICH HELLMANN und GÜNTER OPITZ

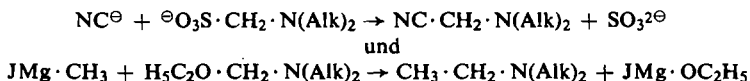
Beiträge zum Mechanismus der Aminomethylierungsreaktion VI)
TRANS-AMINOMETHYLIERUNGENAus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 9. Oktober 1956)

Durch Trans-Aminomethylierung wird aus *N*-Methoxymethyl-piperidin mit Phenyl-lithium *N*-Benzyl-piperidin und mit LiAlH_4 *N*-Methyl-piperidin gebildet. Metallierte Sulfone lassen sich nicht mit *N*-Methoxymethyl-piperidin in nennenswertem Maße zu β -Amino-sulfonen umsetzen.

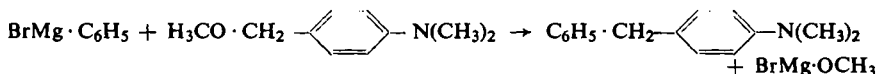
In den ersten Mitteilungen dieser Reihe¹⁾ wurden Arbeiten über das aminoalkylierende Agens, in den späteren^{2,3)} solche über die H-aciden Komponenten der Aminomethylierungsreaktion mitgeteilt.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß in der Aminoalkylierungsreaktion nur Stoffe von geeignetem nucleophilem Potential umgesetzt werden können. In der Mehrzahl der Fälle ist es notwendig, den Ansätzen zur Bildung des Carbenium-Immonium-Ions Säure hinzuzufügen. Man kann also im allgemeinen nicht eine schwach nucleophile oder gar nicht nucleophile Substanz durch Basen aktivieren und gleichzeitig mit Carbonyl-Verbindungen und Aminen aminoalkylieren.

Glücklicherweise wird diese Lücke wenigstens teilweise durch die Trans-Aminoalkylierungsreaktion ausgefüllt. Aminoalkyl-Derivate können häufig ihre Aminoalkyl-Gruppe ohne die Einwirkung von Säuren auf andere Partner übertragen, z. B. nach



Auch die Vinylogen sind dieser Umsetzung zugänglich, z. B.



F. G. MANN und F. H. C. STEWART⁴⁾ beweisen, daß die Resonanzstabilisierung der Carbenium-Immonium-Ionen entscheidend für das Eintreten der Reaktion ist.

Derartige Trans-Aminoalkylierungen gelingen besonders leicht, wenn ein schwach nucleophiler Rest in der Aminoalkyl-Verbindung gebunden ist und ein wesentlich stärker nucleophiler Stoff angeboten wird. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, daß man in Gegenwart von Basen arbeiten kann. Es ist also möglich, eine nur wenig oder überhaupt nicht nucleophile Substanz vor oder während der Reaktion in ein stark nucleophiles Derivat überzuführen, welches dann auf dem Wege der Trans-Aminoalkylierungsreaktion aminoalkyliert werden kann.

Nach dieser Interpretation sollten auch andere Anionen von hohem nucleophilem Potential entsprechende Trans-Aminomethylierungen auslösen können.

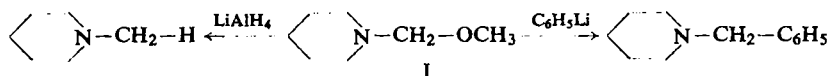
1) I. Mitteil.: H. HELLMANN und G. OPITZ, Angew. Chem. **68**, 265 [1956]; II.: H. HELLMANN und G. OPITZ, Chem. Ber. **89**, 81 [1956]; III.: H. HELLMANN und G. OPITZ, Liebigs Ann. Chem., im Druck. 2) IV. Mitteil.: H. HELLMANN und G. OPITZ, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

3) V. Mitteil.: H. HELLMANN und G. OPITZ, Chem. Ber. **90**, 8 [1957], vorstehend.

4) J. chem. Soc. [London] **1954**, 2826, 4127.

Um dies zu prüfen, wurde untersucht, ob sich lithium-organische Verbindungen wie die Grignard-Verbindungen verhalten. Da die komplexen Hydride Träger potentieller Hydrid-Ionen sind, so wie die metallorganischen Reagenzien Lieferanten organischer Anionen darstellen, wurde ferner geprüft, ob auch LiAlH_4 für derartige Umsetzungen verwendbar ist. Es müßte dann durch Übertragung des kationischen Aminomethyl-Restes auf das Hydrid-Ion die Aminomethyl-Verbindung des Wasserstoffs entstehen, die durch einfache Aminomethylierungsreaktion mit dem nicht nucleophilen molekularen Wasserstoff selbstverständlich nicht entsteht.

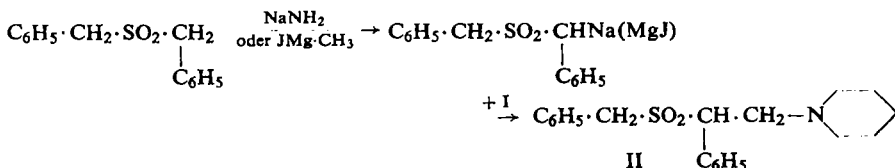
So wurde *N*-Methoxymethyl-piperidin (I) einerseits mit Phenyl-lithium, andererseits mit Lithiumaluminiumhydrid zur Reaktion gebracht. In beiden Fällen gelang es, die erwarteten Produkte zu isolieren.



Es ist anzunehmen, daß allgemein *O,N*-Acetale mit lithiumorganischen Verbindungen sowie mit komplexen Hydriden in diesem Sinne reagieren. Bei der Umsetzung von *N*-Alkoxymethylaminen mit LiAlH_4 entstehen die *N*-Methyl-Derivate der Amine, die auf anderem Wege bequemer zugänglich sind. Daher kann diese Methode nur in Ausnahmefällen ein präparatives Interesse beanspruchen.

So konnte S. Bose⁵⁾, wie während der Durchführung dieser Arbeit bekannt wurde, Berberin, ein cyclisches Aminocarbonol, mit LiAlH_4 oder NaBH_4 in ganz entsprechender Weise selektiv reduzieren, während mit naszierendem Wasserstoff zusätzlich eine Doppelbindung hydriert wird. Die Reaktionen sind in theoretischer Hinsicht interessant, weil sie zeigen, daß *O,N*-Acetale durch LiAlH_4 reduziert werden, *O,O*-Acetale jedoch nicht⁶⁾. Die Triebfeder für die Umsetzungen scheint die große Bildungstendenz der Carbenium-Immonium-Ionen zu sein. Jedenfalls ist die Unsymmetrie nicht dafür verantwortlich, denn vor kurzem wurde bekannt⁷⁾, daß auch *N,N*-Acetale des Formaldehyds ähnlich *O,N*-Acetalen reagieren.

Das Fehlschlagen der Versuche, Sulfone in der Mannich-Reaktion zu aminomethylieren, forderte dazu heraus, die Umsetzung auf dem Wege der Trans-Aminomethylierungsreaktion zu erzwingen; die Ergebnisse waren jedoch unbefriedigend. Es wurde versucht, Dibenzyl-sulfon und Methylphenyl-sulfon mit Hilfe von Natriumamid bzw. Methylmagnesiumjodid in die metallorganischen Verbindungen überzuführen und anschließend die Trans-Aminomethylierung zu bewerkstelligen.



⁵⁾ J. Indian. chem. Soc. 32, 450 [1955].

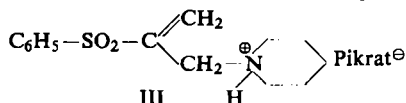
⁶⁾ P. L. JULIAN, E. W. MEYER und I. RYDEN, J. Amer. chem. Soc. 71, 756 [1949]; 72, 367 [1950]; D. A. PRINS, ebenda 70, 3955 [1948]; G. M. ROBINSON und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 123, 532 [1923].

⁷⁾ M. NOMURA, K. YAMAMOTO und R. ODA, J. chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 57, 219 [1954]; C. A. 49, 11, 576 [1955].

Dibenzyl-sulfon, in Benzol gelöst, bildete mit Natriumamid in der Hitze unter lebhafter Ammoniak-Entwicklung einen dicken Brei; offenbar fiel das Natriumsalz des Sulfons aus. Bei der Zugabe von I konnte jedoch keine Reaktion festgestellt werden. Die Aufarbeitung lieferte unverändertes Dibenzyl-sulfon und Methylen-di-piperidin; außerdem trat Geruch nach Benzaldehyd auf. In sehr geringer Ausbeute wurde ein Produkt erhalten, dessen Analyse auf das Pikrat des erwarteten Kondensationsproduktes II paßt. Mit Methylmagnesiumjodid an Stelle von NaNH_2 wurde ebenfalls in sehr geringer Menge ein Pikrat gewonnen, dessen Reinigung nicht vollständig gelang. Analyse und Eigenschaften deuten jedoch auf das Salz von II hin.

Methylphenyl-sulfon entwickelte mit Natriumamid in Toluol bei etwa 100° zwar Ammoniak; eine Veränderung des Gemisches war jedoch nicht zu beobachten. Mit dem Aminomethylierungsmittel I trat keine Reaktion ein, denn 97.3% des eingesetzten Sulfons wurden unverändert zurückgewonnen.

Auch über die Grignardierung wurde die Hauptmenge des Sulfons wiedergefunden. Außerdem konnten aber geringe Mengen eines Pikrats erhalten werden, dessen Analysenwerte mit denen von $[\alpha\text{-Piperidinomethyl-vinyl}]\text{-phenyl-sulfon-pikrat}$ (III) verträglich sind, welches durch zweimalige Piperidinomethylierung des Methylphenyl-sulfons und anschließende einmalige Piperidin-Eliminierung entstanden sein kann:



In diesem Zusammenhang ist von Interesse⁸⁾, daß Sulfone, z.B. Dibenzyl-sulfon, mit Natriumalkoholat zwar in die Natriumsalze übergeführt, aber danach durch Methyljodid nicht methyliert werden.

β -Amino-sulfone sind also bisher weder durch direkte Mannich-Reaktion⁴⁾ noch durch die Trans-Aminomethylierungsreaktion zugänglich.

Herrn Dr. E. BIEKERT vom Max-Planck-Institut für Biochemie danken wir für Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren. G. OPTZ dankt der STUDIENSTIFTUNG DES DEUTSCHEN VOLKES für ein Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Umsetzung von Phenyl-lithium mit N-Methoxymethyl-piperidin (I)*: 100ccm (0.1 Mol) einer 1n Phenyl-lithium-Lösung in Äther wurden unter Stickstoff tropfenweise mit 10g (0.077 Mol) I bei Raumtemp. versetzt, wobei sich die Lösung spontan erwärmte. Darauf wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das abgekühlte Gemisch mit verd. H_2SO_4 bis pH 1–2 angesäuert und filtriert. Aus den entstandenen 3 Phasen wurde die saure wäßrige Phase nach dem Ausschütteln mit Äther alkalisch gemacht, wobei ein leichtes, gelbliches Öl freigesetzt wurde. Es wurde in Chloroform aufgenommen und nach Trocknen mit K_2CO_3 i. Vak. destilliert. Bei $135-136^\circ$ und 30 Torr gingen 1.8g (14.5% d. Th., bezogen auf I) einer farblosen, ammoniakalisch riechenden Flüssigkeit über. Das IR-Spektrum der Substanz war identisch mit dem von N-Benzyl-piperidin, das aus Piperidin und Benzylchlorid dargestellt wurde. Zur Charakterisierung wurde die Substanz ferner in das Jodmethylat übergeführt; Schmp. 147° (aus Äthanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NJ}$ (317.2) Ber. C 49.21 H 6.31 N 4.42 J 40.06
Gef. C 48.81 H 6.48 N 4.52 J 39.60

8) R. L. SHRINER, H. C. STRUCK und W. J. JORISON, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2067 [1930].

2. *Umsetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit N-Methoxymethyl-piperidin (I)*: In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler mit Natronkalkrohr und Rührer wurde die Suspension von 10 g (etwa 0.25 Mol) *Lithiumaluminiumhydrid* in 200ccm Dibutyläther unter Rühren tropfenweise mit 32.3 g (0.25 Mol) *I* versetzt und dann unter Rühren 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Nach 12 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde erneut 2 Stdn. gekocht. Bei Zugabe von 60ccm Wasser in der Kälte und Ansäuern mit H_2SO_4 sammelte sich unter der klaren organischen Phase eine wäßrige Schicht mit grauweißem Schlamm an. Das Gemisch wurde abgesaugt und im Scheidetrichter getrennt. Der Filtrationsrückstand wurde mit NaOH alkalisch gemacht, filtriert, und das Filtrat mit der wäßr. Phase vereinigt. Beim Alkalischemachen dieser Lösung mit NaOH trat ein starker, ammoniakalischer Geruch auf, der von dem des Piperidins deutlich verschieden war. Die gebildete schleimige Paste war praktisch nicht filtrierbar, deshalb wurde das ganze Gemisch mit 200ccm Äther portionsweise durchgearbeitet. Der abdekantierte, filtrierte und mit K_2CO_3 getrocknete Äther-Auszug wurde vom Lösungsmittel befreit. Bei der Destillation stieg der Sdp. kontinuierlich auf 103–104°. Diese basische Fraktion wurde erneut destilliert.

			Brechungsindex bei Raumtemp.
1. Frakt.:	2ccm vom Sdp. ⁷⁴⁰	102 – 102.5°;	1.4352
2. Frakt.:	5ccm vom Sdp. ⁷⁴⁰	102.5 – 103°;	1.4378
3. Frakt.:	2ccm vom Sdp. ⁷⁴⁰	103 – 105°;	1.4361

(*N*-Methyl-piperidin nach Lit. Sdp.⁷⁴⁸ 107°; n_D^{20} 1.43779). Aus Proben der 2. Frakt. wurden dargestellt: *N*-Methyl-piperidiniumbromid vom Schmp. 183–184° (aus Aceton), Misch-Schmp. mit einem authent. Produkt 183.5–184°.

$C_6H_{13}N \cdot HBr$ (180.0) Ber. Br 44.36 Gef. Br 44.18

N-Methyl-piperidin-pikrat, Schmp. und Misch-Schmp. 222°.

$C_6H_{13}N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (328.3) Ber. C 43.90 H 4.91 Gef. C 44.15 H 4.94

3. *Umsetzung von Dibenzyl-sulfon mit N-Methoxymethyl-piperidin (I) in Gegenwart von Natriumamid*: Das Gemisch von 6.15 g (0.025 Mol) *Dibenzyl-sulfon*, 75ccm absol. Benzol und 1 g (0.025 Mol) Natriumamid wurde unter Umschütteln erwärmt. Ab 60° färbte sich die Suspension unter Ammoniak-Entwicklung grüngelb. Beim Sdp. des Lösungsmittels löste sich das Sulfon fast völlig auf, worauf sich unter heftiger NH_3 -Entwicklung ein dicker, gelbweißer Niederschlag bildete. Nach Zugabe weiterer 20ccm Benzol und 20 Min. Kochen wurde der entstandene Brei unter Umschütteln bei 60° tropfenweise mit 3.23 g (0.025 Mol) *I* versetzt. Da äußerlich keine Veränderung festgestellt werden konnte, wurde 2 Stdn. gekocht, wobei erneut NH_3 entwich. Nach Zugabe von 30ccm Wasser wurde filtriert. Der Rückstand von 2.7 g farblosen Kristallen erwies sich durch Schmp. 149° und Misch-Schmp. 150° als unverändertes Dibenzyl-sulfon. Durch Ausschütteln mit Benzol ließen sich weitere 2.3 g Dibenzyl-sulfon zurückgewinnen. Die wäßr. Phase wurde mit NaOH alkalisch gemacht und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde nach Trocknen mit K_2CO_3 i. Vak. destilliert. Bei 2 Torr gingen im siedenden Wasserbad etwa 2ccm *Methylen-di-piperidin* über. Das zurückgebliebene Öl erstarrte beim Verreiben mit Petroläther zu farblosen Kristallen, die nach dem Waschen mit Petroläther bei 130–131.5° schmolzen (0.46 g). Beim Umkristallisieren aus Äthanol fielen 0.17 g Dibenzyl-sulfon an. Die Mutterlauge lieferte nach Abdampfen des Alkohols i. Vak. 0.25 g gelblicher Kristalle vom Schmp. 113–115°. Diese wurden in benzolischer Lösung mit einer Lösung von Pikrinsäure in Benzol versetzt, wobei sich gelbliche Kristalle vom Schmp. 188–190° (Zers.) ausschieden. Nach der Analyse handelt es sich um das *Pikrat des α -Piperidinomethyl-dibenzyl-sulfons (II)*.

$C_{20}H_{25}O_2NS \cdot C_6H_3O_7N_3$ (572.6) Ber. C 54.54 H 4.93 N 9.79 S 5.60
Gef. C 54.60 H 5.05 N 10.12 S 5.57

4. *Umsetzung von Methylphenyl-sulfon mit N-Methoxymethyl-piperidin (I) in Gegenwart von Methylmagnesiumjodid*: In eine aus 1.22 g (0.05 Grammatom) Magnesium, 40ccm Äther und 7.10 g (0.05 Mol) Methyljodid bereitete *Grignard-Lösung* ließ man bei Raumtemp. die Lösung von 7.8 g (0.05 Mol) *Methylphenyl-sulfon* in 50 ccm Benzol eintropfen. Der unter Gasentwicklung gebildete farblose Niederschlag blieb nach Zugabe von weiteren 20ccm Äther auch in der Hitze ungelöst. Das Gemisch wurde 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde tropfenweise mit 6.46 g (0.05 Mol) *I* versetzt, das Gemisch 20 Min. rückfließend erhitzt und dann 12 Std. stehengelassen. Beim Ansäuern der gelben Suspension bildeten sich 2 braune Schichten. Die wäßr. Phase wurde mehrmals mit Benzol und dann mit Äther ausgeschüttelt. Die Extrakte hinterließen nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen i. Vak. 5.7 g eines dunkelbraunen Öls, das beim Umkristallisieren aus Wasser hellbraune Kristalle vom Schmp. $83-85^\circ$ (mit Methylphenyl-sulfon Misch-Schmp. $85-86.5^\circ$) lieferte. Die wäßr. Schicht wurde mit NaOH alkalisch gemacht und filtriert. Der Rückstand wurde nach dem Waschen mit warmem Wasser i. Vak. über P_2O_5 getrocknet; er bestand danach aus einer gelben Schmiere. Nach mehrmaligem Ausziehen mit Alkohol und Benzol in der Wärme wurden die Filtrate nach Trocknen mit Na_2SO_4 i. Vak. destilliert. Bei 2 Torr gingen im siedenden Wasserbad einige Tropfen *Methylen-di-piperidin* über. Das zurückgebliebene gelbe Öl (2.7 g) wurde mit 50ccm halbkonz. Salzsäure geschüttelt. Aus dem Filtrat wurde durch überschüss. Natronlauge eine gelbbraune Schmiere gefällt, die nach dem Trocknen und Wiederauflösen in Alkohol mit alkoholischer *Pikrinsäure*-Lösung sofort einen gelben Niederschlag ergab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser gelbe Kristalle vom Schmp. $170-171^\circ$, deren Analyse auf das *Pikrat des* [α -*Piperidinomethyl-vinyl-phenyl*]-sulfons (III) paßt.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NS} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ (494.5) Ber. C 48.57 H 4.48 N 11.33 S 6.48

Gef. C 48.80 H 4.17 N 11.26 S 6.57

STEFAN GOLDSCHMIDT und LISELOTTE SUCHANEK

VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG 2.6.2'.6'-TETRA-SUBSTITUIERTER DIPHENOCHINONE

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 2. Oktober 1956)

Die Darstellung einiger 2.6.2'.6'-tetrasubstituierter 4.4'-Dihydroxy-diphenyle wird beschrieben. Sie lassen sich ebenso wie ein analoges Tetrabrombenzidin nicht zu Derivaten des Diphenochinons oxydieren. Die Absorptionsspektren der untersuchten Diphenylderivate werden wiedergegeben und mit denen entsprechender Benzolderivate verglichen.

Aus der Auffassung über das Wesen der Doppelbindung ergibt sich, daß eine echte Doppelbindung nur möglich ist, wenn die mit den doppelt gebundenen Atomen verknüpften Atomgruppen in einer Ebene gelagert sind, weil nur dann die beiden π -Elektronenwolken sich überlappen, also gegenseitige Bindung stattfinden kann. Die Richtigkeit dieser Aussagen sollte sich bei chinoiden Verbindungen prüfen lassen, bei denen der chinoide Zustand sich über zwei Kerne erstreckt. Während 4.4'-Dihydroxydiphenyl, wie R. WILLSTÄTTER gezeigt hat, sich zum Diphenochinon oxydieren läßt, sollten 2.6.2'.6'-substituierte 4.4'-Dihydroxy- bzw. Diamino-diphenyle bei der Oxydation keine chinoiden Produkte liefern, da bei ihnen ja eine planare Lage der beiden