

423. Horst Böhme und Fritz Eiden: Über unsymmetrische Methylen-diamin-Derivate

[Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)]
(Eingegangen am 23. Oktober 1956)

Durch Kondensation von Piperidino-methanol mit Dibenzyl- oder Dimethyl-amin werden unsymmetrische Methylen-diamin-Derivate gewonnen, die nur wenig beständig sind und leicht in die symmetrischen Verbindungen umgewandelt werden.

Unsymmetrische Methylen-diamin-Derivate sind bisher nur vereinzelt beschrieben worden. Aus Piperidino-methanol und Dibenzylamin will L. Henry¹⁾ Dibenzylamino-piperidino-methan (II; $R = C_6H_5 \cdot CH_2$) als bei 101° schmelzende Kristalle erhalten haben. Wurden beide Substanzen bei Raumtemperatur zusammengegeben, so erhielten wir tatsächlich eine, nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 100° schmelzende Substanz, die aber nach Elementaranalysen sowie maßanalytischen Bestimmungen des bei der Hydrolyse gebildeten Amins und Formaldehyds in Wirklichkeit Bis-dibenzylamino-methan (I; $R=R'=C_6H_5 \cdot CH_2$)²⁾ darstellt. Vereinigt man hingegen Piperidino-methanol und Dibenzylamin bei etwa -20° und in Anwesenheit geringer Mengen Kaliumcarbonat, so erhält man eine bei 56° schmelzende Substanz, die das gesuchte asymmetrische Methylen-diamin-Derivat (II; $R=C_6H_5 \cdot CH_2$) darstellt, wie auf Grund von Elementaranalysen, acidimetrischen Titrationen und Bestimmung des bei der Hydrolyse entstehenden Formaldehyds zu schließen ist.

Dibenzylamino-piperidino-methan ist nur wenig beständig und scheint sich in die stabilen symmetrischen Diaminomethan-Derivate bereits umzulagern, wenn man bei Raumtemperatur arbeitet. Auch ein Pikrat hat sich nicht darstellen lassen, und es wurde, wenn man das Diamin in ätherischer Lösung mit Pikrinsäure in Benzol versetzte, lediglich Piperidinpikrat isoliert. Daß die bei 56° schmelzende Substanz einheitlich ist, zeigte aber eine papierchromatographische Untersuchung mit Butanol-Wasser als Lösungsmittel und Ninhydrin zum Kenntlichmachen der Flecke; Dibenzylamino-piperidino-methan (II; $R = C_6H_5 \cdot CH_2$) verhielt sich anders als Bis-dibenzylamino-methan (I; $R=R'=C_6H_5 \cdot CH_2$) oder Di-piperidino-methan (III) und ist durch einen abweichenden R_F -Wert charakterisiert.

Ein asymmetrisch substituiertes Diaminomethan-Derivat schien auch beim Zusammengeben von Piperidino-methanol und Dimethylamin in wäßriger Lösung zu entstehen. Wurde das Wasser durch Zugabe von Kaliumcarbonat abgetrennt, anschließend ausgeäthert und über Kaliumhydroxyd getrocknet, so erhielt man nach vorsichtigem Abdunsten des Äthers eine viscosere, wasserklare Flüssigkeit. Elementaranalysen sowie die Werte von Formaldehyd-Bestimmung und acidimetrischer Titration wiesen auf Dimethylamino-piperidino-methan (II; $R = CH_3$) hin. Bei der Vakuumdestillation wurden

¹⁾ Bull. Soc. chim. France [3] 13, 158 [1895].

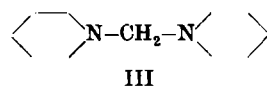
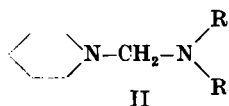
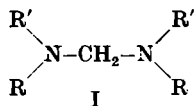
²⁾ J. v. Braun u. E. Röver, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 1196 [1903].

jedoch zwei Fraktionen erhalten. Die eine kondensierte bei 14 Torr in der Kältefalle, sobald der Kolben nur wenig über Raumtemperatur erwärmt wurde, die andere hatte den Sdp.₁₂ 104°. Beide Fraktionen wurden redestilliert und erwiesen sich durch Elementaranalysen sowie durch Hydrolyse und titrimetrische Bestimmung des gebildeten Amins und Formaldehyds als Bis-dimethylamino-methan (I; R = R' = CH₃) und Di-piperidino-methan (III).

Wurde zur Identifizierung eine ätherische Lösung von Di-piperidino-methan mit einer gesättigten Lösung der äquivalenten Menge Pikrinsäure in Benzol versetzt, so fielen gelbe Kristalle vom Schmp. 122–123° aus. Die Elementaranalyse stimmte gut auf das Monopikrat, desgl. die beim Titrieren des bei der Hydrolyse gebildeten Formaldehyds und Amins gefundenen Werte. Wurde Pikrinsäure hingegen im Überschuß verwandt, so entstand die von W. C. Hunt und E. C. Wagner³⁾ bereits beschriebene Substanz vom Schmp. 108 bis 112°, deren Analysenwerte auf ein Dipikrat stimmten. Es sei dahingestellt, ob diese Substanz ein einheitliches bis-tertiäres Salz ist; beim Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther beobachtet man nämlich eine fortschreitende Änderung der Eigenschaften, die auf eine Zerlegung hinweist.

Offen blieb noch, ob bereits das isolierte Reaktionsprodukt ein Gemisch von Bis-dimethylamino-methan und Di-piperidino-methan war, oder ob diese Stoffe erst aus dem ursprünglich vorhandenen, asymmetrischen Diamin (II; R = CH₃) unter den Bedingungen der Destillation entstanden waren. Zur Klärung dieser Frage wurden Bis-dimethylamino-methan, Di-piperidino-methan und das fragliche Reaktionsprodukt papierchromatographisch untersucht. Wieder wurde als Verteilungsmittel wassergesättigtes *n*-Butanol und zum Kenntlichmachen der Flecken Ninhydrin benutzt. Es ergab sich, daß die drei Diaminomethan-Derivate verschiedene und genügend weit auseinanderliegende *R_F*-Werte aufwiesen, die auch beim Vorliegen von Gemischen eine eindeutige Auftrennung erlauben. Hieraus ist zu schließen, daß tatsächlich Dimethylamino-piperidino-methan (II; R = CH₃) vorlag, das unter den Bedingungen der Destillation in die symmetrischen Diamine zerfällt.

Erfolglos verliefen hingegen Versuche, aus Piperidino-methanol und Methylbenzylamin ein asymmetrisches Diaminomethan-Derivat herzustellen. Das erhaltene flüssige Reaktionsprodukt zeigte zwar die zu erwartenden Analysenwerte, bei der Papierchromatographie wurden aber zwei Flecke erhalten mit den *R_F*-Werten, die für Bis-[methyl-benzyl-amino]-methan (I; R = CH₃; R' = C₆H₅·CH₂) und Di-piperidino-methan (III) ermittelt waren. Hier scheint also schon bei Raumtemperatur die Umwandlung des asymmetrischen in die beiden symmetrischen Diamine zu erfolgen.



Die Beständigkeit der asymmetrischen Methylendiamine wächst, wenn Stabilisierungsmöglichkeiten durch Resonanz gegeben sind, wie man aus dem Verhalten des von J. R. Feldman und E. C. Wagner⁴⁾ dargestellten Carbazol-Abkömmlings erkennt, sowie

³⁾ J. org. Chemistry 16, 1792 [1951].

⁴⁾ J. org. Chemistry 7, 31 [1942].

an den von F. Sachs⁵⁾ sowie besonders A. Einhorn⁶⁾ schon vor Jahrzehnten hergestellten Aminomethyl-amiden. Bildungsweise und Umsetzungen der letztgenannten Stoffe haben in jüngster Zeit H. Hellmann und Mitarbeiter⁷⁾ in mehreren Arbeiten ausführlich untersucht.

Beschreibung der Versuche

Dibenzylamino-piperidino-methan

5.7 g über Kaliumhydroxyd getrocknetes Piperidino-methanol⁸⁾ wurden tropfenweise bei -20° mit 9.8 g gekühltem Dibenzylamin versetzt. Der Kolbeninhalt erstarrte nach einiger Zeit. Nach Waschen mit kaltem Äther wurde auf Ton abgepreßt und aus lauwarmem Methanol umkristallisiert. Schmp. 56° , leicht löslich in Äther, Petroläther und Chloroform, schwer in Äthanol und Methanol, kaum löslich in Wasser. Ausb. 12 g (82% d. Th.).

$C_{21}H_{26}N_2$ (294.4) Ber. C 81.26 H 8.86 N 9.52 Gef. C 81.60 H 8.94 N 9.53

N (basisch): 54.8 mg Subst. verbr. 3.74 ccm 0.1*n* HCl (Methylrot), ber. 3.72 ccm.

CH_2O (Oximmethode)⁹⁾: 106.2 mg Subst. verbr. 3.32 ccm 0.1*n* NaOH, ber. 3.60 ccm.

Wurde in Anlehnung an die Henrysche Vorschrift¹⁾ 2.9 g Piperidino-methanol und 4.9 g Dibenzylamin bei Raumtemperatur vermischt, so erwärmte sich das Ganze, und es fielen nach einiger Zeit Kristalle von Bis-dibenzylamino-methan aus. Schmp. 99 bis 100° (aus Methanol).

$C_{29}H_{30}N_2$ (406.5) Ber. C 85.68 H 7.43 N 6.89 Gef. C 85.47 H 7.68 N 6.95

N (basisch): 321.4 mg Subst. verbr. 15.3 ccm 0.1*n* HCl (Methylrot), ber. 15.8 ccm.

CH_2O (Oximmethode)⁹⁾: 117.7 mg Subst. verbr. 2.81 ccm 0.1*n* KOH, ber. 2.90 ccm.

Für die papierchromatographische Untersuchung wurde die Substanz in 1-proz. methanol. Lösung mit einer Mikropipette auf das Papier (Schleicher & Schüll 2043 b) gebracht und dann etwa 24 Std. mit wassergesättigtem *n*-Butanol nach der absteigenden Methode behandelt. Dann wurde bei 110° getrocknet, mit einer 0.2-proz. Lösung von Ninhydrin in einem Gemisch von 95% *n*-Butanol und 5% Eisessig besprüht und wieder bei 110° getrocknet. Die dann sichtbar werdenden violetten Flecke verblissen nach 2 Tagen. Di-piperidino-methan zeigte den R_F -Wert 0.16, Dibenzylamino-piperidino-methan den R_F -Wert 0.14, ein Gemisch beider Substanzen gab eine glatte Trennung. Bis-dibenzylamino-methan lieferte unter gleichen Versuchsbedingungen keinen mit Ninhydrin anfärbaren Fleck.

Dimethylamino-piperidino-methan

11.5 g Piperidino-methanol wurden tropfenweise unter Kühlung mit 47.5 g einer 9.4-proz. Lösung von Dimethylamin in Wasser versetzt. Dann wurde frisch geglühtes Kaliumcarbonat zugefügt, abgetrennt und über Kaliumhydroxyd getrocknet.

$C_6H_{16}N_2$ (142.2) Ber. C 67.55 H 12.75 N 19.69 Gef. C 67.39 H 12.80 N 19.38

N (basisch): 47.2 mg Subst. verbr. 6.52 ccm 0.1*n* HCl (Methylrot), ber. 6.64 ccm.

CH_2O (Oximmethode)⁹⁾: 107.2 mg Subst. verbr. 8.02 ccm 0.1*n* KOH, ber. 7.54 ccm.

Wurde das Reaktionsprodukt anschließend im mit einer auf -70° gekühlten Kältefalle verbundenen Destillierkolben evakuiert, so ging zunächst bei Raumtemperatur und 14 Torr ein wasserklares Destillat über und anschließend bei $102^{\circ}/12$ Torr eine viskose zweite Fraktion. Fraktion 1 wurde bei Atmosphärendruck über eine Vigreux-Kolonnen redestilliert, Sdp. 86° , und erwies sich als Bis-dimethylamino-methan.

$C_8H_{14}N_2$ (102.2) Ber. C 58.77 H 13.81 N 27.42 Gef. C 58.66 H 13.70 N 27.00

Fraktion 2, Sdp.₁₂ 104° , war Di-piperidino-methan.

$C_{11}H_{22}N_2$ (182.3) Ber. N 15.38 Gef. N 15.50

⁵⁾ Ber. dtch. chem. Ges. **31**, 3230 [1898]. ⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. **343**, 305 [1905].

⁷⁾ H. Hellmann u. I. Löschmann, Chem. Ber. **87**, 1684 [1954]; **89**, 594 [1956]; H. Hellmann u. G. Opitz, Angew. Chem. **68**, 265 [1956].

⁸⁾ Vergl. H. Böhme u. N. Kreutzkamp, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg **76**, 3 [1953]. ⁹⁾ W. Krause, Pharmaz. Zentrallhalle Deutschland **90**, 218 [1951].

Es wurde durch Überführung in das unten beschriebene Monopikrat vom Schmp. und Misch-Schmp. 123° identifiziert.

Die papierchromatographische Untersuchung wurde in derselben Weise, wie oben beschrieben, ausgeführt. Die R_F -Werte betragen für Bis-dimethylamino-methan 0,08, für Di-piperidino-methan 0,16 und für das nicht destillierte Dimethylamino-piperidino-methan 0,20. Ein Gemisch der drei Substanzen wurde unter den gewählten Bedingungen getrennt und lieferte drei Flecke mit denselben R_F -Werten.

Di-piperidino-methan-monopikrat

1 g über Natrium getrocknetes Di-piperidino-methan wurde in der dreifachen Menge absol. Äther gelöst und mit 1 ccm gesätt. Pikrinsäure-Benzol-Lösung versetzt. Die nach kurzer Zeit ausfallenden gelben Nadeln wurden mit Äther gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 123°.

$C_{13}H_{25}O_7N_5$ (411.4) Ber. C 49.63 H 6.12 N 17.01 Gef. C 49.46 H 6.24 N 16.79

N (basisch): 68.5 mg Subst. verbr. 1.67 ccm 0.1*n* HCl (Methylrot), ber. 1.67 ccm.

CH_2O (Oximmethode)⁹⁾: 91.4 mg Subst. verbr. 2.24 ccm 0.1*n* KOH, ber. 2.22 ccm.

Versetzt man Di-piperidino-methan hingegen mit einem Überschuß an Pikrinsäure in Benzol, so bildet sich den Analysen nach ein Dipikrat⁹⁾. 2 ccm Di-piperidino-methan in 6 ccm absol. Äther wurden in 50 ccm gesätt. Pikrinsäure-Benzol-Lösung gegeben. Nach wenigen Stunden fielen gelbe, etwas schmierige Kristalle aus, die vorsichtig aus Benzol und Petroläther umgelöst wurden. Schmp. 108–112°.

$C_{23}H_{28}O_{14}N_8$ (640.5) Ber. C 43.12 H 4.40 N 17.49 Gef. C 42.97 H 4.52 N 17.38

N (basisch): Kein Verbrauch von 0.1*n* HCl (Methylrot).

CH_2O (Oximmethode)⁹⁾: 122.5 mg Subst. verbr. 1.60 ccm 0.1*n* KOH, ber. 1.91 ccm.

Umsetzung von Piperidino-methanol mit Methyl-benzyl-amin

12.1 g Methyl-benzyl-amin wurden bei –20° mit 11.5 g Piperidino-methanol versetzt. Die viskose Mischung wurde ausgeäthert und über Kaliumcarbonat getrocknet. Der Äther wurde bei Raumtemperatur abgesaugt und der Rückstand über Kaliumhydroxyd getrocknet.

$C_{14}H_{22}N_2$ (218.3) Ber. C 77.02 H 10.16 N 12.84 Gef. C 76.86 H 10.21 N 12.73

N (basisch): 196.2 mg Subst. verbr. 17.8 ccm 0.1*n* HCl (Methylrot), ber. 18.0 ccm.

Das Reaktionsprodukt wurde anschließend fraktioniert. Fraktion I, Sdp.₁₃ 112–113°, war Di-piperidino-methan.

N (basisch): 278.8 mg Subst. verbr. 30.2 ccm 0.1*n* HCl (Methylrot), ber. 30.6 ccm.

CH_2O (Oximmethode)⁹⁾: 397.7 mg Subst. verbr. 21.7 ccm 0.1*n* KOH, ber. 21.8 ccm.

Fraktion II war Bis-[methyl-benzyl-amino]-methan¹⁰⁾, Sdp.₁₃ 188–189°.

$C_{17}H_{22}N_2$ (254.4) Ber. C 80.27 H 8.72 N 11.02 Gef. C 80.21 H 8.75 N 11.08

N (basisch): 260.5 mg Subst. verbr. 20.9 ccm 0.1*n* HCl (Methylrot), ber. 20.5 ccm.

Die unter den oben angegebenen Bedingungen ausgeführte papierchromatographische Untersuchung zeigte, daß das nicht destillierte Reaktionsprodukt nicht einheitlich war, sondern aus einem Gemisch von Di-piperidino-methan (R_F -Wert 0,16) und Bis-[methyl-benzyl-amino]methan (R_F -Wert 0,29) bestand, die unter den gewählten Bedingungen glatt getrennt werden.

¹⁰⁾ C. Mannich u. R. Kuphal, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 314 [1912].