

des Äthers bleibt eine Base zurück, die in 250 ml Isopropanol gelöst und 48 h bestrahlt wird. Nach Abziehen des Lösungsmittels werden 10 ml Methanol zur Kristallisation zugegeben. Weiße Kristalle, löslich in Aceton, Chloroform, wenig löslich in Äthanol, unlöslich in Äther und Wasser.  $C_{32}H_{40}N_2O_2$  (484,6) Ber.: C 79,30 H 8,20 N 5,78; Gef.: C 79,51 H 7,98 N 5,70.

Anschrift: Prof. Dr. H.J. Roth, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg.

[Ph 538]

Hermann J. Roth, Ahmed Abdul-Baki und Tilo Schrauth

## Versuche zur photochemischen Synthese ephedrin-ähnlicher Verbindungen; II.

### Photodehydrierung von 3-Alkylamino-propiofenonen.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 17. Januar 1975)

N-sekundäre 3-Aminopropiofenone, die in Postiton 2 eine Phenyl- oder Methylgruppe tragen, erleiden bei der UV-Bestrahlung hauptsächlich eine Photodehydrierung.

#### Research in Photochemical Synthesis of Ephedrine-like Compounds, II. Photodehydration of 3-Amino-propiofenones

UV-Irradiation of N-secondary 3-amino-propiofenones, which have a phenyl or methyl group in position 2, yields mainly the photodehydration compounds.

Aus Gründen, die in der voranstehenden Mitteilung<sup>1)</sup> dargelegt wurden, interessierte uns das photochemische Verhalten der Titelverbindungen. Als Photosubstrate wurden die in Tab. 1 und Tab. 2 aufgeführten Vertreter nach Literaturangaben oder in Anlehnung an solche synthetisiert.

Von 1 bis 5 war in Analogie zu früheren Arbeiten (vergl.<sup>1)</sup> an N-tertiären Verbindungen eine Photocyclisierung zu erwarten. Daneben war auch – wegen des Phenylsubstituenten am C-Atom 2 – in untergeordnetem Maße mit einer Photodehydrierung zu rechnen. Die Verbindungen 6 bis 9 sollten nach unseren bisherigen Erfahrungen am ehesten eine Photocyclisierung erleiden.

Bei Bestrahlung von 3-Isopropylamino-2-phenylpropiofenon (3) sowie seiner Cyclohexyl- und 2-Phenyläthylanalogen 1 und 2 findet unter radikalischer Abspaltung der Aminogruppe Photodimerisierung zu 10 statt (Gleichung 1).

1 H. J. Roth, A. Abdul-Baki und T. Schrauth, Arch. Pharmaz. 309, 2 (1976).

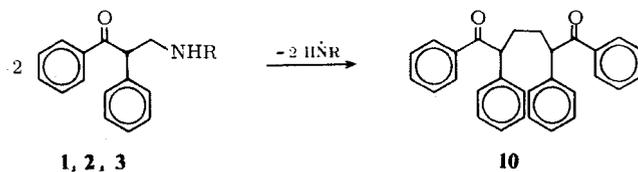
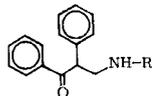
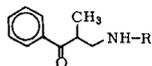


Tabelle 1: 2-Phenyl-3-amino-propio-phenone 1–5.



Formel N:	R =	Synthese:
1		in Anlehnung an <sup>2)</sup> und <sup>3)</sup>
2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	nach <sup>2)</sup> und <sup>3)</sup>
3		nach <sup>3)</sup>
4		nach <sup>3)</sup>
5	$-\text{CH}_2-$	nach <sup>3)</sup>

Tabelle 2: 2-Methyl-3-amino-propio-phenone 6–10.



Formel N:	R =	Synthese
6		nach <sup>4)</sup>
7		nach <sup>4)</sup>
8		nach <sup>4)</sup>
9	$-\text{CH}_2-$	nach <sup>4)</sup>

2 C. M. Hofmann, N. J. Bound Brook, E. N. Greenblatt, N. Y. Spring Voltey u. S. R. Safir (Cyanamid) U.S. Pat. 3,495,015 10. Feb. (1970); C. A. 72, 7868 (1970).

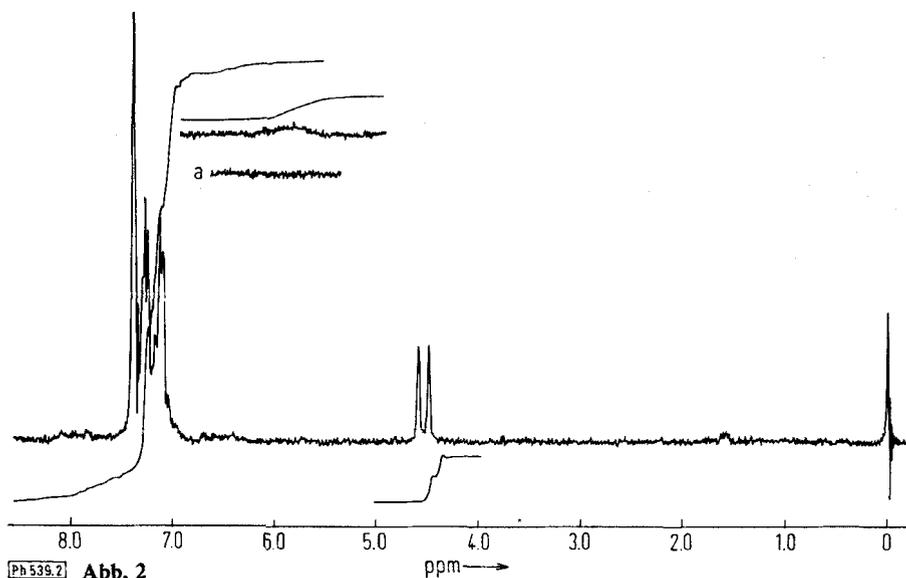
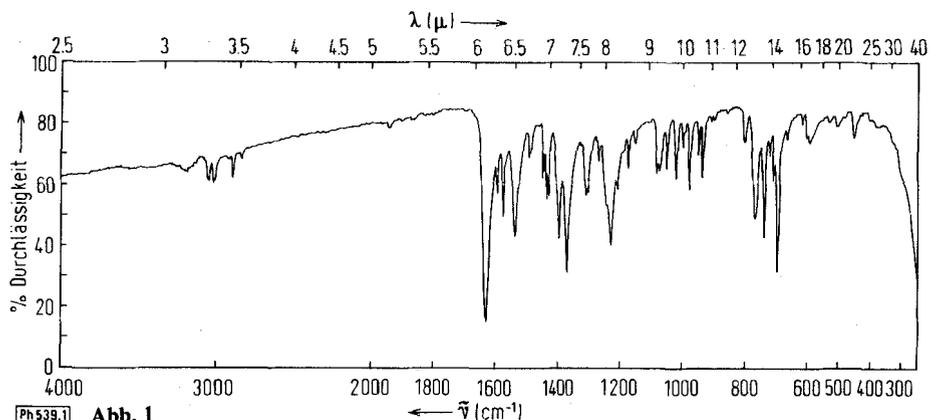
3 J. Matti, A. Laval-Verges u. I. Emöd, Bull. Soc. Chim. France 6, 1176 (1963).

4 C. Podeswa u. C. Solomon (Delmar Chemicals Ltd.), Brit. Pat. 1,181,520; 18. Febr. 1970; C. A. C. A. 72, 1109029 (1970).

10 ist identisch mit dem unter <sup>5)</sup> beschriebenen Dimerisierungsprodukt.

Bei Bestrahlung der Base 5, die sich von 1 lediglich im Aminteil unterscheidet, findet eine andere Photoreaktion statt. Gleichgültig, ob man in Benzol, THF oder Dioxan bestrahlt, wird nach etwa 25 h jeweils das gleiche gelbe, kristalline Photoprodukt 12 erhalten.

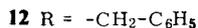
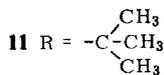
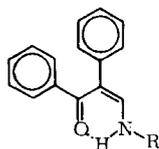
Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung ergeben die Summenformel  $C_{22}H_{19}NO$ . Das IR-Spektrum (Abb. 1) zeigt eine von  $1665\text{ cm}^{-1}$  nach  $1625\text{ cm}^{-1}$  verschobene Carbonylbande. Diese Verschiebung wird auf die Ausbildung einer Doppelbindung und die Möglichkeit



der Wasserstoffbrückenbindung zum -NH- zurückgeführt. Aus dem gleichen Grund erscheint die NH-Bande im Spektrum des Photoprodukts schwächer, woraus ebenfalls auf die Ausbildung einer Doppelbindung geschlossen wird.

Das NMR-Spektrum von **12** (Abb. 2) bestätigt diese Vermutung. Während im Spektrum der Ausgangssubstanz die drei Protonen  $H_a$  und  $H_b$  als ABX-Spektrum<sup>6)</sup> mit Zentren bei  $\delta = 4,8$  ppm und  $\delta = 3,2$  ppm erscheinen, ist im Spektrum des Photoproduktes im Aliphatenbereich bei  $\delta = 4,5$  ppm nur noch das Signal für die beiden Protonen im Benzylrest zu finden. Das Signal für das N-H-Proton ist durch die entstandene Konjugation von  $\delta = 1,6$  ppm in der Ausgangssubstanz nach  $\delta = 8,5$  ppm verschoben. Das Vinyl-Proton erscheint im Multipllett der Aromaten bei  $\delta = 7,35$  ppm.

Aus den spektroskopischen Daten wird, in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Roth und George<sup>7)</sup> und nachfolgenden Mitteilungen<sup>8)9)</sup> für **12** die folgende Struktur ermittelt, die auch eine Deutung der intensiv gelben Farbe zuläßt. Bei der Bestrahlung von **4** entsteht in analoger Reaktion **11**:



Bei der Betrachtung des photochemischen Verhaltens der analogen Aminoketone **1** bis **5** fällt auf, daß die Verbindungen, bei denen der Alkylrest am Stickstoff einen Isopropyl-, Cyclohexyl- oder Phenyl-äthyl-Rest darstellt, eine Photofragmentierung in dem Sinne erleiden, daß die Aminogruppe abgespalten wird und das C-Radikal dimerisiert.

Die Aminoketone, bei denen der Alkylrest am Stickstoff eine Benzyl-Gruppe oder eine t.-Butylgruppe bedeutet, erleiden eine Photodehydrierung zu Enaminoketonen.

Gegenüber den früheren Arbeiten<sup>7)8)9)10)</sup> ist damit festgestellt, daß eine solche Photodehydrierung auch dann eintreten kann, wenn am Stickstoff und am C-Atom 3 der Keton-Partialstruktur keine Phenylreste sitzen. Allerdings ist hier am C-Atom 2 eine Phenylgruppe vorhanden, wodurch eine Photodehydrierung erleichtert werden könnte. Es entsteht auch hier eine Doppelbindung, die in Konjugation zu einem Phenylrest steht.

#### Photochemisches Verhalten von **6** bis **9**:

Die Bestrahlung von **9** führt zu einem farblosen Photoprodukt **16**.

6 s. Erläuterungen in Dissertation T. Schrauth, Bonn 1973.

7 H. J. Roth u. H. George, Arch. Pharmaz. 303, 725 (1970).

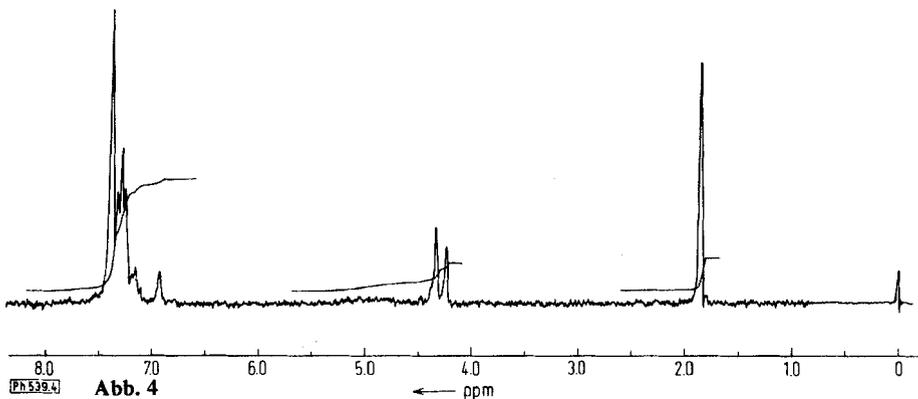
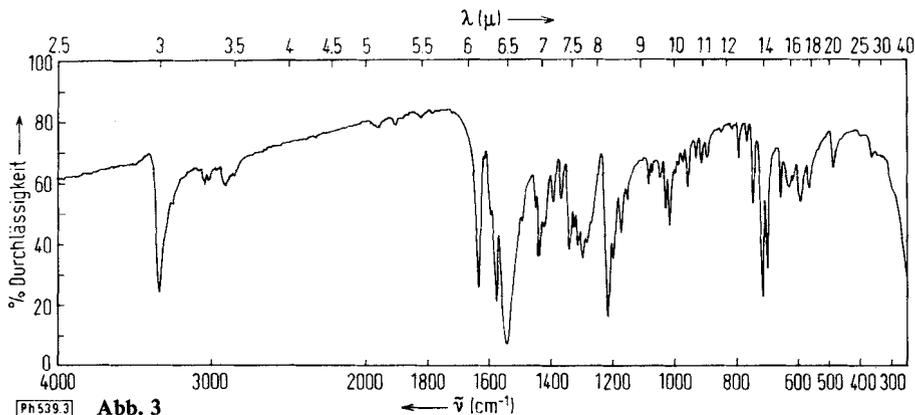
8 H. J. Roth u. F. Assadi, Arch. Pharmaz. 303, 732 (1970).

9 H. J. Roth u. I. Allmer, Arch. Pharmaz. 303, 741 (1970).

10 H. J. Roth u. W. Kühn, Arch. Pharmaz. 304, 787 (1971).

Die im NMR-Spektrum der Ausgangssubstanz 9 als ABX-Spektrum<sup>6)</sup> sichtbaren Signale der Protonen H-1 bis H-3 sind verschwunden. Das im Spektrum von 16 (Abb. 4) als Singulett auftretende Signal für H-5 und H-6 ist leicht nach tieferem Feld verschoben und aufgespalten. Die Verschiebung spricht für eine stärkere Entschirmung der Protonen, die Aufspaltung dürfte von einer Kopplung mit dem NH-Proton herrühren, denn im Spektrum tritt nach D<sub>2</sub>O-Austausch jetzt ein 1 : 1 : 1-Triplett mit "Dachschräge" in Richtung des tieferen Feldes auf, was darauf zurückgeführt wird, daß nach der Multiplizitätsregel ( $2n J+1$  für  $n=1$  und  $J$  für  $D = 1$ ) zu dem oben gefundenen Triplett führt.

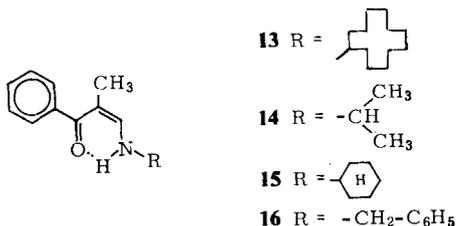
Das Singulett für die Methylgruppe erscheint bei  $\delta = 1,86$  ppm. Vor der Signalgruppe der Aromatenprotonen bei  $\delta = 7,6$  ppm erscheint ein Signal bei  $\delta = 6,9$  ppm, das dem Vinyl-Proton zugeordnet wird.



Im IR-Spektrum (Abb. 3) fällt eine Verschiebung der Carbonylbande nach höherer Wellenlänge auf. Im Bereich des Aromatensignals tritt eine intensive Bande auf ( $1540 \text{ cm}^{-1}$ ), die als Signal der mit dem Carbonyl konjugierten Doppelbindung gedeutet wird. Eine Abschwächung der Intensitäten im Bereich der  $-\text{CH}_2-$ -Schwingungen um  $3000 \text{ cm}^{-1}$  spricht ebenfalls für das Verschwinden von Protonen durch die Ausbildung einer Doppelbindung. Eine intensive N-H-Schwingung erscheint bei  $3340 \text{ cm}^{-1}$ .

Aus diesen spektroskopischen Befunden wird auf die Struktur **16** geschlossen.

Das gleiche photochemische Verhalten zeigen die Aminoketone **6**, **7** und **8**. Sie führen zu den Enaminoketonen **13**, **14** und **15**.



Damit ist gezeigt, daß für das Eintreten einer Photodehydrierung bei 3-Amino-propio-phenon-Derivaten eine Arylsubstitution weder in Position 2, noch in Position 3, noch am Stickstoff notwendig ist.

Dem Fonds der chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

## Beschreibung der Versuche

### 3-Cyclohexylamino-2-phenyl-propio-phenon (**1**)

Darstellung in Anlehnung an *Matti, Laval-Verges* und *Emöd*<sup>3)</sup> unter Verwendung von Cyclohexylamin. 10,0 g frisch destilliertes 2-Phenylacrylophenon (0,05 Mol) werden tropfenweise zur gleichen Menge Cyclohexylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Der Überschuß an Amin wird i. Vak. abdestilliert und anschließend mit einem Überschuß an 1 N HCl versetzt. Die unlöslichen Verunreinigungen werden durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Durch Alkalisieren mit NaOH wird die Base freigesetzt und mit Äther extrahiert. Ausbeute: 9,2 g (60 %). Weiße Kristalle, löslich in Aceton, Chloroform, wenig löslich in Äthanol, unlöslich in Äther und Wasser. Schmp.: 70 bis 71°.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$  (307,4) Ber.: C 82,04 H 8,20 N 4,56; Gef.: C 81,78 H 8,07 N 4,57.

### 3-Cyclododecylamino-2-methyl-propio-phenon · HCl (**6**)

Die Mischung von 18,0 g Propiophenon (0,15 Mol) 27,5 g Cyclododecylaminhydrochlorid (0,2 Mol) und 30 g 37proz. Formaldehydlösung wird 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit Aceton verdünnt und 12 h im Kühlschrank zur Kristallisation belassen. Die Fällung wird mit Aceton gewaschen. Ausbeute: 25,2 g (60 %). Weiße Kristalle, löslich in Chloroform, wenig löslich in Äthanol, unlöslich in Aceton und Äther. Schmp.: 130 bis 132°.  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}$  (329,5) Ber.: C 80,19 H 10,71 N 4,25; Gef.: C 80,53 H 10,43 N 4,34.

### 1,2,5,6-Tetra-phenyl-hexandion-(1,6) (**10**)

Bei Bestrahlung von **1**, **2** oder **3** fällt **10** mikrokristallin an. Die in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwer lösliche Substanz wird anhand authentischen Materials identifiziert<sup>11)</sup>.

<sup>11</sup> H. J. Roth u. M. H. El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 229 (1972).

*1,2-Diphenyl-3-(t-butylamino)- $\Delta_2$ -propen-on-(1)* (11)

4 wird, wie unter 12 angegeben, bestrahlt und aufgearbeitet. Ausbeute: 0,8 g (25 %). Gelbe Kristalle. Lösungsverhalten wie 12. Schmp.: 176 bis 178°. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO (243,3). Ber.: C 78,97 H 8,70 N 5,76; Gef.: C 79,05 H 8,77 N 5,74.

*1,2-Diphenyl-3-benzylamino- $\Delta_2$ -propen-on-(1)* (12)

3,0 g 5 werden in 300 ml absol. Benzol gelöst und unter Stickstoffbegasung bestrahlt. Nach 24 h wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit wenig Petroläther/-Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 0,7 g (25 %). Gelbe Kristallnadeln, löslich in Äthanol, Aceton, Chloroform, unlöslich in Wasser und Petroläther. Schmp.: 110°. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO (313,3). Ber.: C 84,31 H 6,11 N 4,47; Gef.: C 84,24 H 6,30 N 4,59.

*1-Phenyl-2-methyl-3-cyclododecylamino- $\Delta_2$ -propen-on-(1)* (13)

4,0 g 6-Hydrochlorid werden in 500 ml Äthanol gelöst, mit 2 N NaOH alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Äthers bleiben etwa 2 g freie Base zurück. Nach Lösen in 300 ml Dioxan/Benzol wird die Base 25 h bestrahlt. 13 kristallisiert durch Zugabe von wenig Äthanol zu der eingeeengten Lösung. Ausbeute: 0,5 g (20 %). Weiße Kristalle, löslich in Äthanol, Aceton, Chloroform, unlöslich in Petroläther und Wasser. Schmp.: 143 bis 145°. C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO (351,5). Ber.: C 80,68 H 10,44 N 4,28; Gef.: C 80,86 H 10,88 N 4,14.

*1-Phenyl-2-methyl-3-isopropylamino- $\Delta_2$ -propen-on-(1)* (14)

24stdg. Bestrahlung von 7 und Aufarbeitung analog 13 liefert das Photoprodukt 14. Ausbeute: 0,3 g (10 %). Weiße Kristallnadeln, Lösungseigenschaften wie 13. Schmp.: 100 bis 102°. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO (203,2). Ber.: C 76,81 H 8,43 N 6,89; Gef.: C 76,60 H 8,35 N 6,59.

*1-Phenyl-2-methyl-3-cyclohexylamin- $\Delta_2$ -propen-on-(1)* (15)

Bestrahlung von 8 und Aufarbeitung analog 13. Ausbeute: 0,3 g (15 %). Weiße Kristalle, Lösungseigenschaften wie 13. Schmp.: 131 bis 133°. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO (243,3). Ber.: C 78,97 H 8,70 N 5,76; Gef.: C 79,22 H 8,85 N 5,74.

*1-Phenyl-2-methyl-3-benzylamino- $\Delta_2$ -propen-on-(1)* (16)

Bestrahlung von 9 und Aufarbeitung erfolgt analog 13. Ausbeute: 0,5 g (20 %). Weiße Kristalle, Lösungseigenschaften wie 13. Schmp.: 120 bis 122°. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO (251,3). Ber.: C 81,24 H 6,82 N 5,57; Gef.: C 81,37 H 6,97 N 5,47.