

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

## Versuche zur photochemischen Synthese ephedrinähnlicher Verbindungen; I.

### Photopinakolisierung von 3-Amino-propiofenonen\*)

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

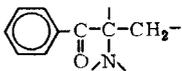
N-sekundäre 3-Alkylaminopropiofenone erleiden bei der UV-Bestrahlung, wie u.a. zu erwarten, eine Photopinakolisierung.

#### Research in Photochemical Synthesis of Ephedrine-like Compounds, I. Photopinacolisation of 3-Alkylamino-Propiofenones

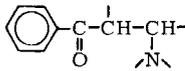
UV-Irradiation of N-secondary 3-alkylaminopropiofenones yields photopinacolisation compounds.

Phenylsubstituierte  $\alpha$ -Aminoketone vom Typ **A** sind die wichtigsten präparativen Vorstufen bei der Synthese ephedrinähnlicher Sympathicomimetica. (**HA**). Man erhält sie aus **A** durch Hydrierung der Carbonylgruppe.

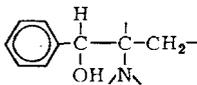
Präparativ leichter zugänglich – via Mannichkondensation – sind im allgemeinen  $\beta$ -Aminoketone vom Typ **B**. Ihre Hydrierung führt zu 1,3-Amino-alkoholen (**HB**), die zwar pharmakologisch nicht uninteressant sind<sup>1)</sup>, von denen jedoch keine ephedrinartige Wirkung zu erwarten ist.



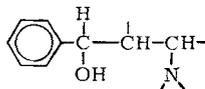
**A**



**B**



**HA**



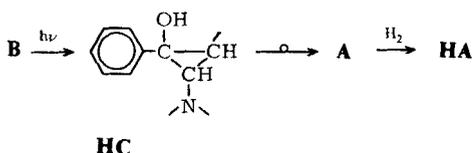
**HB**

\* Auszug aus der Dissertation A. Abdul-Baki, Bonn 1974.

1 H.J. Roth und Mitarb. Zur Pharmakologie photochemisch zugänglicher Aminoketone und Aminoalkohole, Arzneimittelforsch., im Druck.

Die Absicht, aus **B** Verbindungen des Typs **HA** zu erhalten, läßt sich aber – wie wir gefunden haben<sup>2,3,4)</sup> – photochemisch realisieren.

Bei der Bestrahlung von **B** mit einer Hg-Hochdrucklampe treten je nach Substitutionsmuster verschiedene Photoreaktionen ein<sup>4)</sup>. Die bisher interessanteste und für photochemisch-präparative Verhältnisse mit ausgezeichneter Ausbeute verlaufene Reaktion ist die Photocyclisierung zu 2-Amino-cyclopropanolen-(1) (**HC**). Damit gelangt man von 1,3-Aminoketonen zu 1,2-Aminoalkoholen, die man als ringgeschlossene Ephedrin-Derivate auffassen kann. Infolge der hohen Ringspannung kommt es in einigen Fällen zur spontanen Umlagerung von **HC**-Typen zu Aminoketonen des Typs **A**, die dann wieder zu **HA** hydriert werden können:



Somit ist die Synthese ephedrinähnlicher Sympathicomimetica über Mannichbasen des Typs **B** prinzipiell möglich. Da die skizzierte Photocyclisierung bisher nur an 3-Amino-propiofenonderivaten mit tertiärer Aminogruppe gelungen ist, sollte mit der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen werden, N-sekundäre 2-Amino-cyclopropanole vom Typ **HC** zu erhalten. Als photochemische Konkurrenzreaktion ist eine Photopinakolisierung zu erwarten.

Die Photosubstrate **1** bis **10** wurden nach Literaturangaben oder in Anlehnung daran synthetisiert: (Tabelle 1).

Die Bestrahlung von **1** im Quarzfinger mit einer Hg-Hochdrucklampe unter Verwendung von Äthanol, Benzol, Dioxan oder Benzol : Dioxan = 1 : 1 führt, wie sich verfolgen läßt, zu einem identischen Photo-hauptprodukt **11**, das nach dem Umkristallisieren bei 165° schmilzt. Das IR-Spektrum von **11** (Abb. 1) zeigt eine breite Bande im Bereich 3060–3260 cm<sup>-1</sup>, die auf ein chelatisiertes OH hinweist. Eine scharfe Bande bei 3300 cm<sup>-1</sup> wird als N-H-Schwingung gedeutet. Im Bereich der Carbonyl-Absorption wird keine Bande registriert.

Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung (384) ergeben die Summenformel C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Nachdem es sich bei der Ausgangsverbindung um eine Flüssigkeit handelt, erscheint der Schmelzpunkt des Photoproduktes mit 165° als sehr hoch. Die Integration des NMR-Spektrums (Abb. 2) zeigt ein Verhältnis von 26 aliphatischen zu 10 Aromatenprotonen.

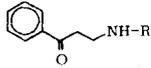
4-Methylgruppen, die paarweise zusammengehören, rufen im NMR-Spektrum der Substanz zwei Dubletts bei δ = 0,78 ppm und δ = 0,82 ppm hervor. Die Integration der beiden Signale zeigt, daß sie 12 Protonen entsprechen.

2 H.J. Roth und H.M. El Raie, Tetrahedron Letters (London) 1970, 2445.

3 H.J. Roth und H.M. El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 13 (1972).

4 H.J. Roth, H.M. El Raie und T. Schrauth, Arch. Pharmaz. 307, 584 (1974).

Tabelle 1: 3-Aminopropiophenone



Formel N:	R =	Synthese
1		nach <sup>5)</sup>
2		nach <sup>6)</sup>
3		nach <sup>7)</sup>
4		in Anlehnung an <sup>7)</sup>
5		nach <sup>8)</sup>
6		nach <sup>9)</sup>
7		nach <sup>9)</sup>
8		nach <sup>9)</sup>
9		in Anlehnung an <sup>10)</sup>
10		in Anlehnung an <sup>10)</sup>

Die Signalgruppe bei  $\delta = 1,45$  ppm wird den 4 Nachbarprotonen der quartären C-Atome zugeordnet. Die Signale der restlichen aliphatischen Protonen finden sich im Bereich  $\delta = 2,0-2,8$  ppm. Eine exakte Zuordnung ist wegen der hier stattfindenden Überlagerung nicht möglich.

- 5 J.T. Plati, R.A. Schmidt und W. Wenner, *J. org. Chemistry* 14, 873 (1949).
- 6 J.C. Craig, S.R. Johns und M. Mayle, *J. org. Chemistry* 28, 2779 (1963).
- 7 C. Podesva und C. Solomon, (Delmar Chemicals Ltd.) *Brit. Pat.* 1, 181, 520, 18. Febr. 1970; *C.A.* 72, 110902 (1970).
- 8 M.S. Atwal et al., *J. Med. Chem.* 12, 994 (1969).
- 9 C. Runti, C. Nisi und F. Ulian, *Bull. Chim. Farm.* 103, 165 (1964).
- 10 J. Mills und R.W. Kattan, (Eli Lilly & Co.) *U.S. Pat.* 3.223.096, 21. Dec. 1965, *C.A.* 64, 9644 (1966)

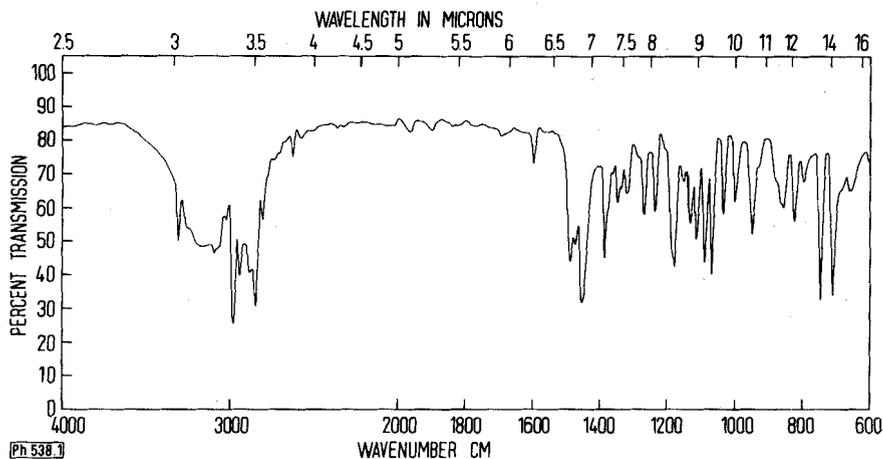


Abb. 1

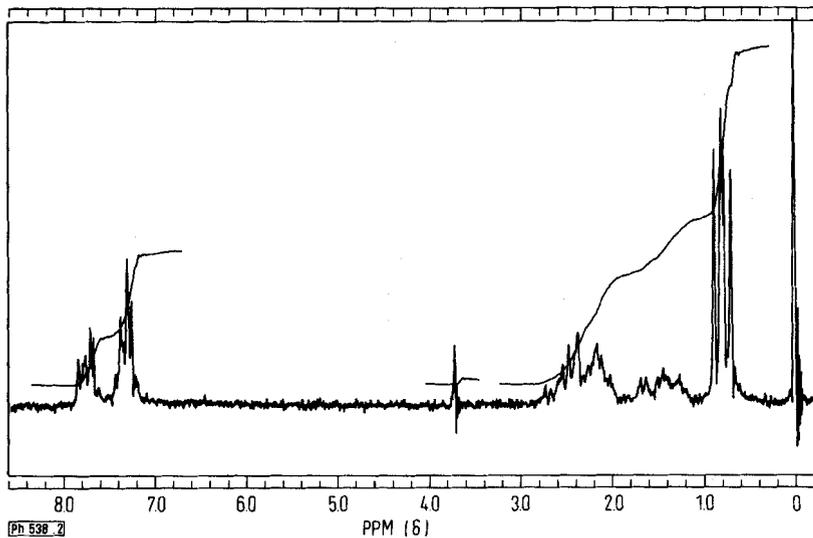
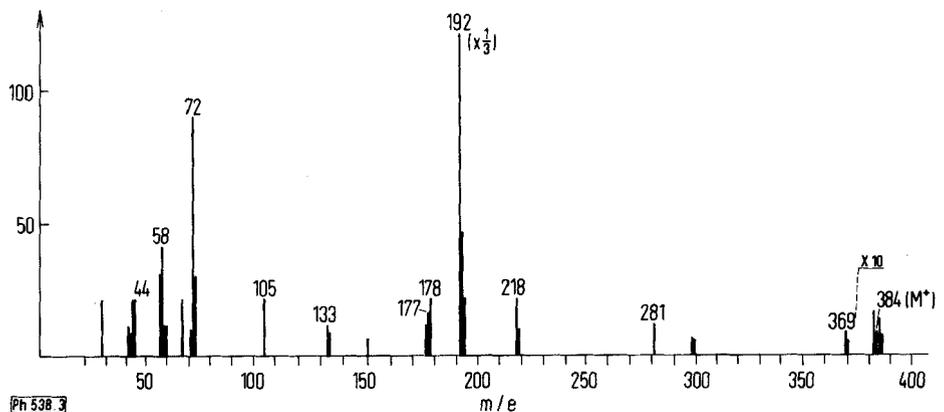
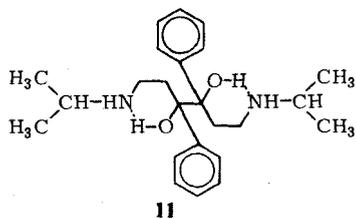


Abb. 2

Die Signalgruppe der 10 Aromatenprotonen ist in 2 Bereiche bei  $\delta = 7,65$  ppm und  $\delta = 7,35$  ppm getrennt, wobei der Bereich um 7,65 ppm den zur Carbinolgruppierung o-ständigen Protonen zugeordnet wird.

Aus diesen Daten und den Ergebnissen von *Roth* und *El Raie*<sup>11)</sup> an ähnlichen Substanzen mit tertiären Aminen wird geschlossen, daß es sich bei der hier isolierten Verbindung um ein Pinakolisierungsprodukt der Struktur 11 handelt.

11 H.J. Roth und M.H. El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 209 (1972).

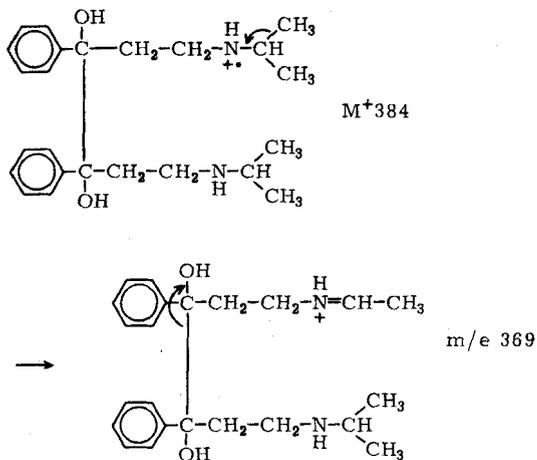


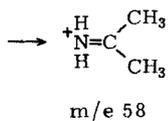
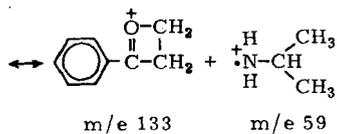
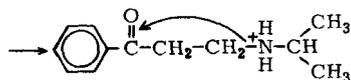
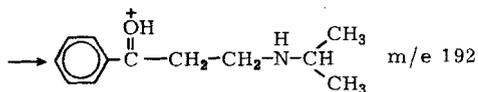
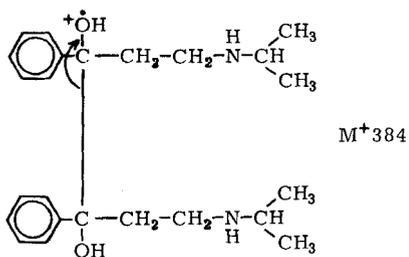
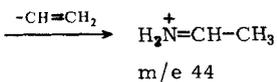
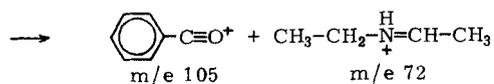
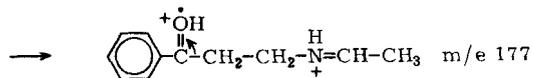
Ph 538.3

Abb. 3

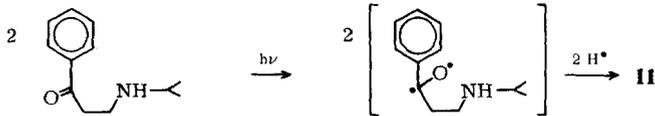
Zur Sicherung der angenommenen Struktur wird ein Massenspektrum (Abb. 3) herangezogen. Anhand folgender Peaks kann die angenommene Struktur als gesichert betrachtet werden: 384 M; 369 M - 15; 192 M - 192 (= M/2); 177 M/2 - 15; 133 M/2 - 59.

Die zugehörigen Fragmente sind im nachfolgenden Formelschema wiedergegeben.



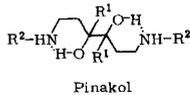


Für die Entstehung von 11 wird folgender Mechanismus angenommen:



Die Bestrahlung der Photosubstrate 2 bis 10 verläuft analog. In Tabelle 2 sind die erhaltenen Photopinakolisierungsprodukte 11 bis 19 dargestellt.

Tabelle 2: Pinakole



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute %	Schmp.°
11			10	163–165
12			10	164–166
13			10	218–220
14			25	148–150
15			20	163–165
16			15	179–181
17			5	233–235
18			5	223–225
19			2	208–210

Obwohl die Photopinakolisierung des öfteren in der Literatur<sup>12,13)</sup> beschrieben ist, haben bisher nur wenige Untersuchungen der Photochemie von Mannichbasen stattgefunden. Über Photopinakolisierung dieser Verbindungsklasse ist in der Literatur praktisch nichts zu finden.

12 G. Ciamician und P. Silber, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 1530 (1901).

13 C. Weizmann, E. Bergmann und Y. Hirschberg, J. Amer. chem. Soc. 60, 1530, (1938).

Lediglich *Roth* und *El Raie*<sup>11)</sup> berichteten über analoge Reaktionen bei N-tertiären Mannich Basen. Aus dieser und der hier vorliegenden Mitteilung kann der Schluß gezogen werden, daß die Photopinakolisierung unabhängig vom Aminrest ist. Berücksichtigt man die unter 2) bis 4), 11) und 14) gemachten Angaben, so darf man weiter annehmen, daß eine Photopinakolisierung bei 3-Aminopropiophenon bevorzugt dann eintritt, wenn die C-Atome 2 und 3 keine weiteren Substituenten tragen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a.M., danken wir für eine Sachbeihilfe.

## Beschreibung der Versuche

*Bestrahlungsapparatur* s.<sup>4)</sup>.

### 3-Cyclododecylamino-propiofenon (4)

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an<sup>7)</sup>: 27,5 g Cyclododecylamin-hydrochlorid (0,125 Mol), 12 g Acetophenon (0,1 Mol), 20 g wässrige Formaldehydlösung (0,22 Mol) und 0,2 ml konz. HCl werden 12 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Aceton verdünnt und zur Kristallisation 12 h bei 0° aufbewahrt. Die abgeschiedenen Kristalle werden mit Aceton gewaschen, in Wasser gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisiert, mit Äther extrahiert und die über Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird mit wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 21 g (60 %). Weiße Kristalle, gut löslich in Aceton, Chloroform, Äthanol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser. Schmp.: 82–83°.

C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO (315,5) Ber.: C 79,94 H 10,54 N 4,44; Gef.: C 80,13 H 10,70 N 4,04.

### 1-β-Naphthyl-3-isopropylamino-propan-1-on · HCl (9)

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an *Mills* und *Kattan*<sup>10)</sup>. 17,0 g β-Acetonaphthon (0,1 Mol), 12,4 g Isopropylaminhydrochlorid (0,13 Mol), 11,0 g 37proz. wässrige Formaldehydlösung und 1 ml konzentrierte HCl in 50 ml Äthanol werden 20 h unter Rückfluß gekocht und analog 4 aufgearbeitet. Ausbeute: 20 g (75 %). Weiße Kristalle, löslich in Chloroform, Wasser, wenig löslich in Äthanol, unlöslich in Aceton und Äther. Schmp.: 162–164°.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO (231,3) Ber.: C 79,63 H 7,94 N 5,80; Gef.: C 79,37 H 7,84 N 6,02.

### 1-β-Naphthyl-3-cyclohexylamino-propan-1-on (10)

Darstellung analog 9.

**Pinakole** (vgl. auch Tab. 2).

### 1,6-Diisopropylamino-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (11)

2,0 g freie Base von 1 werden in 300 ml getrocknetem Benzol gelöst und 24h bestrahlt. Danach ist laut DC die Umsetzung beendet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rück-

14 H.J. Roth und H.M. El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 229 (1972).

stand mit 10 ml Petroläther : Äthanol = 80 : 20 zur Kristallisation gebracht. Weiße Kristallnadeln, gut löslich in Chloroform, Aceton, wenig löslich in Äthanol, unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{24}H_{36}N_2O_2$  (384,5) Ber.: C 74,96 H 9,44 N 7,29; Gef.: C 75,18 H 9,25 N 7,09.

*1,6-Dicyclohexylamino-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (12)*

2,0 g freie Base von 2 werden wie unter 11 beschrieben in Dioxan : Benzol = 1 : 1 30 h bestrahlt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Verdünnen mit Petroläther/Äthanol fällt eine kristalline Substanz an, die aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert wird. Weiße Kristalle, Löslichkeit wie bei 11.

$C_{30}H_{44}N_2O_2$  (464,6) Ber.: C 77,54 H 9,54 N 6,03; Gef.: C 77,70 H 9,33 N 6,00.

*1,6-Di-(1-aminoadamantyl)-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (13)*

2,0 g freie Base von 3 werden wie unter 11 beschrieben bestrahlt und aufgearbeitet. Nach 30 h ist laut DC die Umsetzung beendet. Weiße Kristalle, Lösungseigenschaften wie 11.

$C_{38}H_{52}N_2O_2$  (568,8) Ber.: C 80,23 H 9,22 N 4,93; Gef.: C 80,44 H 8,98 N 4,88.

*1,6-Dicyclododecylamino-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (14)*

Nach 24 h Bestrahlung von 4 in Benzol wird nach Aufarbeitung analog 11 eine weiße, kristalline Substanz erhalten. Weiße Kristalle, Lösungseigenschaften wie 11.

$C_{42}H_{68}N_2O_2$  (632,9) Ber.: C 79,69 H 10,83 N 4,43; Gef.: C 79,89 H 10,68 N 4,25.

*1,6-Dibenzylamino-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (15)*

Analog 11 durch Bestrahlung von 5 in Dioxan-Benzol. Weiße Kristalle, Lösungsverhalten wie 11.

$C_{32}H_{36}N_2O_2$  (480,6) Ber.: C 79,96 H 7,55 N 5,83; Gef.: C 80,19 H 7,36 N 5,79.

*1,6-Di-(2-phenyläthylamino)-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (16)*

Nach 20 h Bestrahlung von 6 in Benzol wird nach Aufarbeitung analog 11 eine kristalline Substanz erhalten. Weiße Kristalle, Lösungsverhalten wie 11.

$C_{34}H_{40}N_2O_2$  (508,6) Ber.: C 80,27 H 7,93 N 5,51; Gef.: C 80,45 H 7,70 N 5,42.

*1,6-Diisopropylamino-3,4-(4,4'-dimethoxy-diphenyl)-hexandiol-(3,4) (17)*

Analog 11 durch Bestrahlung von 7. Weiße Kristalle, löslich in Aceton, Chloroform, wenig löslich in Äthanol, unlöslich in Äther und Wasser.

$C_{26}H_{40}N_2O_2$  (444,6) Ber.: C 70,23 H 9,07 N 6,30; Gef.: C 70,42 H 8,87 N 6,14.

*1,6-Dicyclohexylamino-3,4-(4,4'-dimethoxy-diphenyl)-hexandiol-(3,4) (18)*

Analog 11 durch Bestrahlung von 8. Weiße Kristalle, Lösungseigenschaften wie 16.

$C_{32}H_{48}N_2O_2$  (524,7) Ber.: C 73,24 H 9,22 N 5,34; Gef.: C 73,48 H 8,97 N 5,21.

*1,6-Diisopropylamino-3,4-(β-dinaphthyl)-hexandiol-(3,4) (19)*

4,0 g 9-Hydrochlorid werden in 400 ml Wasser gelöst und nach Alkalisierung mit 20proz. KOH mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat entwässert. Nach Abziehen

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).