

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer HA 100 aufgenommen (Meßfrequenz 100 MHz).

Cis- und trans-2,6-Diphenyl-1-oxa-cyclohexanon-(4) wurden nach ¹⁾, ²⁾, cis- und trans-2,6-Diphenyl-1-thia-cyclohexanon-(4) nach ³⁾, 1-Methyl-cis-2,6-diphenyl-piperidon-(4) nach ⁴⁾ bzw. ⁵⁾ synthetisiert.

Die Darstellung der Oxacyclohexanonoxime I und IV wurde von Cornubert⁶⁾, diejenige des Piperidonoxims III durch Neber²⁴⁾ bzw. Lyle⁷⁾ beschrieben. Für die Darstellung von I–V erwies sich das folgende Verfahren als zweckmäßig:

Zu einer Lösung von 20 mMol des betreffenden Ketons in 20–40 ml Äthanol wurde unter Rühren eine erwärmte Lösung von 2 g Hydroxylaminhydrochlorid und 2,3 g Natriumacetat in 10 ml Wasser getropft und anschließend 2 Std. erhitzt (Rückfluß, Wasserbad). Nach dem Erkalten wurde mit Ammoniaklösung schwach alkalisiert, der entstandene Niederschlag mit Wasser ausgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Die Ketoxime wurden in Ausbeuten von 90% erhalten. Folgende Schmp. wurden gefunden (Kofler-Mikroheiztisch): I 150°; II 189°; III 198°; IV 160°; V 159°.

cis- und trans-2,6-Diphenyl-1-thia-cyclohexanon-(4)-oxime (II u. V)

C ₁₇ H ₁₇ NOS (283,4)	Ber.: C 72,06	H 6,05	N 4,94
	II: Gef.: C 72,21	H 6,26	N 4,83
	V: Gef.: C 71,97	H 6,10	N 4,92

²⁴⁾ P. W. Neber, A. Burgard und W. Thier, Liebigs Ann. Chem. 526, 277 (1936).

Anschrift: Privatdozent Dr. R. Haller, 7800 Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 9.

[Ph 715]

H. J. Roth und F. Assadi

Herstellung von Mannichbasen des α -Tetralons und Indanons durch Anlagerung an Diarylimine

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 30. März 1969)

Die bisher unbekanntenen Mannichbasen des α -Tetralons und Indanons mit Benzaldehyd als elektrophiler und aromatischem Amin als nucleophiler Komponente werden durch BF₃-katalysierte Anlagerung der Ketone an die entsprechenden Diarylimine hergestellt.

Mannich-Bases of α -Tetralone and Indanone

New Mannich-bases of α -tetralone and indanone with aromatic aldehydes (electrophilic reagent) and aromatic amines (nucleophilic reagent) are obtained by BF₃-catalysed addition of the ketones to diaryl-imines.

Zum Studium der photochemischen Veränderung von Arzneimitteln sollten einige β -Arylamino-ketone hergestellt werden.

1. Auswahl der Komponenten

a) Amin-Komponenten

Auf Grund theoretischer Überlegungen erschien es zweckmäßig, als Amin-Komponenten für die zu bestrahlenden Mannichbasen aromatische Amine einzusetzen, da bei Mannichbasen mit aliphatischen Aminogruppen die Voraussetzung für eine photochemische Reaktion nur durch die Ketogruppe gegeben wäre, was nach den Untersuchungen von Roth und Schumann¹⁾ lediglich zu einer Photohydrolyse führt. Es sollten daher die folgenden aromatischen Amine zur Mannich-Reaktion eingesetzt werden: Anilin, α -Naphthylamin und p-Anisidin.

b) Elektrophile Komponenten

Mannichbasen aus cyclischen Ketonen, Formaldehyd und aromatischen Aminen sollten ausreichende Chromophore besitzen, um interessante photochemische Reaktionen einzugehen. Versucht man jedoch, als Carbonylanteil Formaldehyd einzusetzen, so kommt es nicht zu einer Aminoalkylierung des Ketons. Die schneller verlaufende Umsetzung von Anilin und Formaldehyd führt bekanntlich zur Bildung von Aldehyd-Anilin-Polymeren, u. a. zum trimeren Methylenanilin.

Setzt man aber an Stelle des Formaldehyds einen anderen Aldehyd ein, der nur geringe Neigung zeigt, mit Anilin Polykondensate zu liefern, so besteht für die Aminoalkylierung größere Wahrscheinlichkeit. Hier mußte die Schwierigkeit beachtet werden, daß Aldehyde wie Acetaldehyd und Homologe ebenfalls als CH-acide Komponenten reagieren. Ein Aldehyd, bei dem diese Gefahr nicht besteht, ist der Benzaldehyd. Aus diesen Gründen wurden Benzaldehyd und m-Nitrobenzaldehyd zur Darstellung der später beschriebenen Mannichbasen verwandt.

c) CH-Acide Komponenten

Da in einer anderen Mitteilung*) über die Photochemie von Anilin-Mannichbasen einfacher cyclischer Ketone, wie Cyclo-hexanon, -heptanon, -pentanon usw. berichtet wird, soll in der vorliegenden Arbeit das Verhalten aromatisch-cycloaliphatischer Ketone untersucht werden. Geeignet erschienen Mannichbasen des α -Tetralons und Indanons. α -Tetralon und Indanon wurden mit Formaldehyd als elektrophiler Komponente und Benzylamin, 3,4-Methylenedioxybenzylamin, Dimethylamin und Piperidin von Mannich und Mitarb.²⁾ ³⁾ bzw. mit Piperidin, Morpholin und Dimethylamin von verschiedenen Autoren zu Mannichbasen umgesetzt. Mannichbasen des α -Tetralons und Indanons unterscheiden sich von denen einfacher cyclischer Ketone dadurch, daß die Carbonylgruppe in Konjugation zu einem aromatischen Ring steht.

*) Arch. Pharmaz., im Druck.

1) H. J. Roth und E. Schumann, Arch. Pharmaz. 300, 948 (1967).

2) C. Mannich und O. Hieronimus, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 55 (1942).

3) C. Mannich, C. F. Borkowski und W. H. Lin, Arch. Pharmaz. 275, 54 (1937).

2. Aminoalkylierung des α -Tetralons

Grundsätzlich können drei Wege beschritten werden, um zu bestimmten Mannichbasen zu gelangen:

- die übliche Drei-Komponenten-Eintopf-Reaktion (1);
- die Anlagerung von Aminen an Benzalketone, in diesem Falle an 2-Benzal- α -Tetralon (2);
- die katalytische Anlagerung von Ketonen an die gewünschte Schiffsche Base (3).

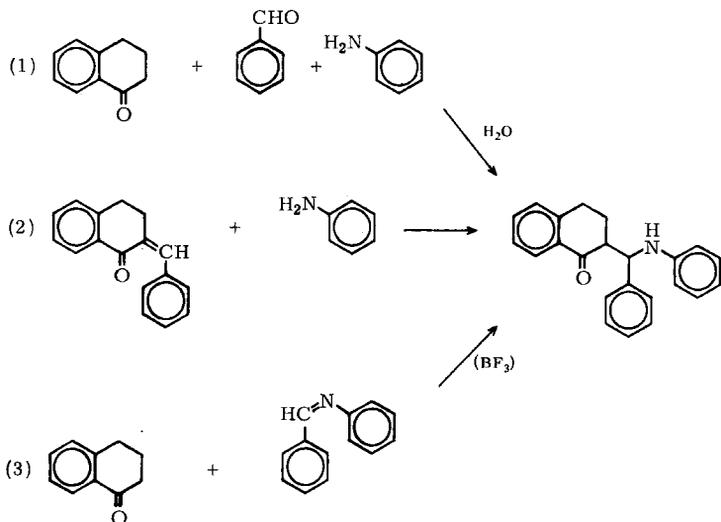
Eine Eintopfreaktion mit Anilin, Benzaldehyd und α -Tetralon führte nicht zur gewünschten Mannichbase. Die Anlagerung von Anilin an 2-Benzal- α -tetralon ist zwar prinzipiell möglich, führt jedoch nur zu bescheidenen Ausbeuten.

Dagegen gelingt es, nach Ermittlung optimaler Bedingungen, α -Tetralon mit Hilfe von Bortrifluorid-Lösung katalytisch an Benzalanilin zur gewünschten Mannichbase I in nahezu quantitativer Ausbeute anzulagern.

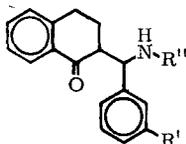
Der Erfolg der Synthese ist wesentlich von der Konzentration und der schrittweisen Zugabe des Katalysators abhängig. Bei zu geringer Katalysatorkonzentration kommt es zu keiner Anlagerung. Wird der Katalysator zu rasch zugegeben oder die erforderliche Konzentration überschritten, so erfolgt Verharzung des gesamten Ansatzes, aus dem sich keine Mannichbase isolieren läßt.

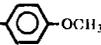
In gleicher Weise läßt sich α -Tetralon an Benzal- α -naphthylamin und Benzal- p -anisidin zu den Mannichbasen II und III anlagern.

Die Anlagerung an m -Nitrobenzalanilin zur Mannichbase IV bereitet ebenfalls keine Schwierigkeiten.



Hergestellte Mannichbasen:

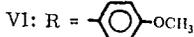
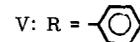
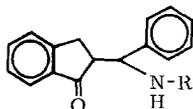


- I: R' = H, R'' = 
- II: R' = H, R'' = 
- III: R' = H, R'' = 
- IV: R' = NO₂, R'' = 

3. Aminoalkylierung des Indanons

a) Mannichbasen des Indanons

Indanon sollte an Benzalanilin, Benzal-p-anisidin und Benzal- α -naphthylamin angelagert werden. Während die Anlagerung an Benzalanilin und Benzal-p-anisidin mit Hilfe von Bortrifluorid als Katalysator wiederum in sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Mannichbasen V und VI führt, entsteht bei der versuchten Anlagerung an Benzal- α -naphthylamin keine Mannichbase.



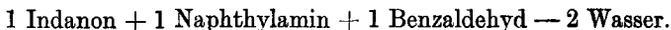
Die Ansätze färben sich ohne erkennbare Umsetzung dunkelviolett. Durch Abänderung der Versuchsbedingungen gelangt man zwar zu einer kristallinen Verbindung VII, die jedoch keine Mannichbase ist. Auch die übliche 3-Komponenten-Eintopfreaktion führt zum gleichen Kondensationsprodukt VII.

b) Kondensationsprodukt des Indanons (VII)

Löst man äquimolare Mengen α -Naphthylamin, Benzaldehyd und Indanon oder Benzal- α -naphthylamin und Indanon in abs. Äthanol und gibt Bortrifluorid-Lösung hinzu, so entsteht nach einigen Stunden in fast quantitativer Ausbeute ein Kondensationsprodukt VII, das zunächst als Mannichbase betrachtet wurde. Aus der Elementaranalyse ergibt sich jedoch, daß VII keinen Sauerstoff enthält.

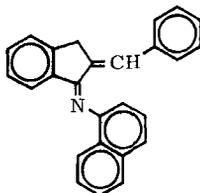
Das IR-Spektrum zeigt keine für Mannichbasen charakteristischen Carbonyl- und NH-Banden. Da VII Stickstoff enthält, muß angenommen werden, daß die Carbonylgruppe des Indanons in anderer Weise, durch Wasserabspaltung reagiert hat und α -Naphthylamin an der Kondensationsreaktion beteiligt ist. Eine C=N-Bande im IR-Spektrum bestätigt, daß wahrscheinlich α -Naphthylamin mit der Carbonyl-

gruppe des Indanons kondensiert hat. Auf Grund der Elementaranalyse kann die zu erwartende Eigenkondensation des Indanons ausgeschlossen werden. Ebenso kommt ein Kondensationsprodukt des α -Naphthylamins mit Indanon allein nicht in Frage. Dagegen spricht die Analyse für die Zusammensetzung:



Daraus resultiert die Summenformel $C_{26}H_{19}N$, die durch eine Molekulargewichtsbestimmung bestätigt wird (340). Das UV-Spektrum zeigt Maxima bei 290, 330 und 368 nm.

Die Lösungen von VII in organischen Lösungsmitteln fluoreszieren stark bei Tageslicht. Das NMR-Spektrum zeigt bei 5,93 τ einen Pick, der für zwei aliphatische Protonen spricht. Im Bereich der aromatischen Protonen dürfte ein stark verschobenes Signal eines Methinprotons neben 16 aromatischen Protonen vorhanden sein. Die Kombination aller experimentellen Daten (Analyse, Molekulargewicht, UV-, IR- und NMR-Spektrum) läßt sich am besten durch die folgende Formel interpretieren:



VII

Zur Erhärtung der Konstitution wird VII mit verd. Mineralsäure hydrolysiert, wobei 2-Benzal-indanon erhalten wird.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen, dem DAAD, Bad Godesberg, für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

Dünnschichtchromatographie

Es wurde mit der Desaga Grundausrüstung chromatographiert. Als stationäre Phase diente Kieselgel G (Merck), als Fließmittel Petroläther: Aceton = 80 : 20.

Bortrifluorid-Lösung

Bei Raumtemperatur durch Einleiten von BF_3 -Gas bis zur Sättigung in frisch destilliertem, absolutem, eisgekühltem Äther erhaltene Lösung.

2-(1-Phenyl-1-anilino-methyl)-tetralon-(1) (I)

18,1 g Benzalanilin (0,1 Mol) werden unter vorsichtigem Erwärmen in 18,0 g α -Tetralon (0,12 Mol) gelöst, in ein Eiswasserbad gebracht und unter Rühren mit etwa 10 g der ätherischen Bortrifluorid-Lösung tropfenweise versetzt. Die fast feste, braune Masse wird nach etwa 10 Min. mit 100 ml Methanol und 5 ml Wasser verrührt, wobei I meist als weiße, pulverartige Substanz ausfällt. Die Mischung wird 15 Min. unter Lichtausschluß in Eiswasser gestellt. Sofern I nicht ausfällt, läßt man die Lösung einige Stunden im Kühl-

schränk bei -20° stehen, nutsch dann das ausgefallene weiße Pulver ab und wäscht mit eiskaltem Petroläther nach. Rohausbeute: 31,8 g (97%).

Weißes Kristallpulver, gut löslich in Chloroform und Aceton, wenig löslich in Methanol, Äthanol und Isopropanol, unlöslich in Wasser. Rf-Wert: 0,45; (Detektion mit Joddampf). Schmp. $140-142^{\circ}$ (Äthylacetat).

$C_{23}H_{21}NO$ (327,4)	Ber.: C 84,37	H 6,47	N 4,28
	Gef.: C 84,38	H 6,54	N 4,24

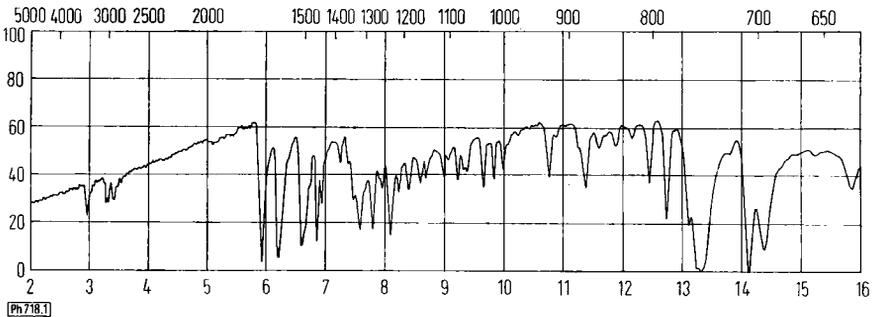


Abb. 1. IR-Spektrum von I, gemessen in KBr (Beckman IR-5 A)

2-(1-Phenyl-1- α -naphthylamino-methyl)-tetralon-(1) (II)

4,6 g Benzyliden- α -naphthylamin (0,02 Mol) werden in 4,4 g α -Tetralon (0,03 Mol) gelöst und unter Eiskühlung und ständigem Schütteln in rascher Folge tropfenweise mit 4 g Bortrifluorid-Lösung versetzt. Zu der dunkelbraun gewordenen, breiartigen Masse werden unter Rühren weiterhin einige Tropfen Bortrifluorid-Lösung hinzugegeben. Dann setzt man der festgewordenen körnigen, dunkelbraunen Masse 180 ml Methanol und 20 ml Aceton und einige Tropfen Wasser hinzu. Man erwärmt auf dem Wasserbad bis zum Sieden. Es entsteht zuerst eine weiße, flockige Substanz, die bei weiterem Erhitzen in ein gelbliches, kristallines Pulver übergeht. Dabei wird die Reaktionslösung dunkler. Es wird noch heiß abgenutscht. Rohausbeute: 3,9 g (52%).

Hellgelbe Kristallprismen, gut löslich in Aceton und Chloroform, schwer löslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Wasser. Rf-Wert: 0,44 (Detektion mit Joddampf), Schmp. 170° (Äthylacetat).

IR-Spektrum (KBr): $2,97 \mu = 3370 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{NH}-$), $5,99 \mu = 1675 \text{ cm}^{-1}$ (Carbonyl), hocharomatisches System.

$C_{27}H_{23}NO$ (377,5)	Ber.: C 85,9	H 6,14	N 3,71
	Gef.: C 85,6	H 6,15	N 3,90

2-(1-Phenyl-1-p-methoxyanilino-methyl)-tetralon-(1) (III)

2,1 g Benzal-p-anisidin (0,01 Mol) und 2,1 g α -Tetralon (0,015 Mol) werden in abs. Äther gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 6 g Bortrifluorid-Lösung tropfenweise versetzt. Die entstandene klebrige Masse und die überstehende trübe Flüssigkeit werden in 30 ml Methanol gelöst und auf Eiswasser gegossen. Das Reaktionsprodukt scheidet sich in Form öligler Tropfen aus. Man läßt das Öl absitzen, gießt die überstehende Flüssigkeit ab, löst das Öl in 20 ml Methanol und läßt bis zur Kristallisation im Kühlschrank stehen. Rohausbeute: 3,56 g (100%).

Weißer Kristallnadeln, gut löslich in Aceton, Chloroform und Äther, schwer löslich in Methanol, Äthanol und Isopropanol, unlöslich in Wasser. Rf-Wert: 0,36 (Detektion mit Joddampf). Schmp. 142–143° (Methanol).

IR-Spektrum (KBr): $2,94 \mu = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (–NH–), $6,0 \mu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (Carbonyl), $9,6 \mu = 1040 \text{ cm}^{-1}$ (Methoxyl).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (357,4)	Ber.: C 80,64	H 6,49	N 3,92
	Gef.: C 80,72	H 6,40	N 4,04

2-(1-m-Nitrophenyl-1-anilino-methyl)-tetralon-(1) (IV)

5,6 g 3-Nitrobenzalanilin (0,025 Mol) werden in 7,3 g α -Tetralon (0,05 Mol) gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren gibt man 8 ml Bortrifluorid-Lösung tropfenweise hinzu. Hierbei entsteht zuerst eine dunkelbraune Masse, die bei weiterer Zugabe von Bortrifluorid-Lösung heller wird. Die zähflüssige, fast helle Masse wird in Isopropanol und Methanol (1 : 1) gelöst und nach Zugabe von einigen Tropfen Wasser in Eiswasser gestellt, wobei eine gelbe, pulverartige Substanz ausfällt. Rohausbeute: 7,5 g (80%).

Gelbe Kristalle, gut löslich in Aceton, Chloroform, schwer löslich in Methanol und Isopropanol, unlöslich in Wasser. Rf-Wert: 0,37 (Detektion mit Joddampf). Schmp. 165–166° (Methanol und Aceton).

IR-Spektrum (KBr): $2,95 \mu = 3380 \text{ cm}^{-1}$ (–NH–), $6,0 \mu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (Carbonyl), $6,6 \mu = 1513 \text{ cm}^{-1}$ (Nitro), $7,4 \mu = 1350 \text{ cm}^{-1}$ (Nitro).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (372,4)	Ber.: C 74,17	H 5,41	N 7,52
	Gef.: C 74,29	H 5,47	N 7,44

2-(1-Phenyl-1-anilino-methyl)-indanon (V)

1,3 g Indanon (0,01 Mol) und 1,8 g Benzalanilin (0,01 Mol) werden in möglichst wenig abs. Äther gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 6 ml Bortrifluorid-Lösung tropfenweise versetzt. Zu der entstandenen, rötlichbraunen, klebenden Masse und der darüberstehenden, trüben, ätherischen Lösung werden 50 ml Methanol zugegeben. Dabei fällt ein weißes Pulver aus. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wird abgenutscht. Rohausbeute: 2,9 g (93%).

Weißer, sehr feine Kristallnadeln, löslich in Chloroform, Äther und Aceton, wenig löslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Wasser. Rf-Wert: 0,46 (Detektion mit Joddampf). Schmp. 168–170° (Aceton).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}$ (313,4)	Ber.: C 84,31	H 6,11	N 4,47
	Gef.: C 84,07	H 5,94	N 4,63

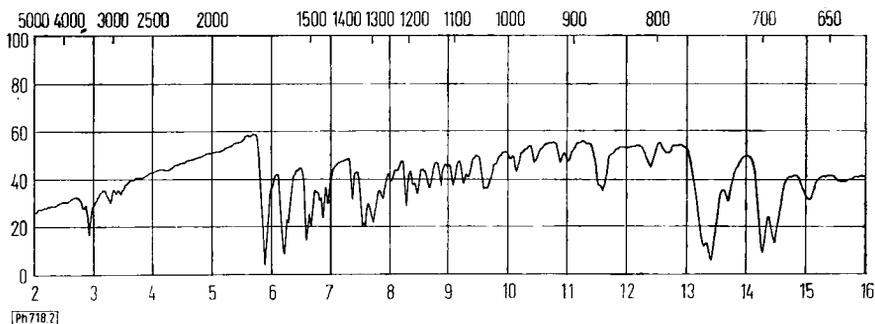


Abb. 2. IR-Spektrum von V, gemessen in KBr (Beckman IR-5 A)

2-(1-Phenyl-1-p-methoxyanilino-methyl)-indanon (VI)

1,32 g Indanon (0,01 Mol) und 2,11 g Benzal-p-anisidin werden in möglichst wenig abs. Äther gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 3–5 ml Bortrifluorid-Lösung tropfenweise versetzt. Die abgesetzte bräunliche, klebrige Masse wird in 20 ml Methanol gelöst und mit 3 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird im Kühlschrank bei -20° bis zur Kristallisation aufbewahrt. Rohausbeute: 3,4 g (97%).

Weißer Kristallblättchen, gut löslich in Chloroform und Aceton, wenig löslich in Äthanol und Methanol, unlöslich in Wasser. Rf-Wert: 0,45 (Detektion mit Joddampf). Schmp. 143 bis 145° (Aceton und Methanol).

IR-Spektrum: $2,95 \mu = 3380 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{NH}-$), $5,9 \mu = 1680 \text{ cm}^{-1}$ (Carbonyl), $9,62 \mu = 1038 \text{ cm}^{-1}$ (Methoxy).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (343,4)	Ber.: C 80,44	H 6,16	N 4,08
	Gef.: C 80,39	H 6,26	N 4,12

1-(α -Naphthylimino-2-phenylmethyl)-indan (VII)

1,06 g frisch destillierter Benzaldehyd (0,01 Mol) und 1,43 g α -Naphthylamin (0,01 Mol) werden nacheinander zu einer Lösung von 1,32 g Indanon (0,01 Mol) in 30 ml abs. Äthanol gegeben. Zu der kalten Mischung gibt man etwa 1,2 g Bortrifluorid-Lösung und läßt einige Stunden bei Raumtemperatur stehen. Es scheidet sich zunächst eine ölige, gelbe Masse ab, die allmählich fest wird. Die überstehende Flüssigkeit wird auf Eiswasser gegossen und die gesamte ausgefallene Substanz abgenutscht. Rohausbeute: 3,2 g (94%). Weißer, sehr dünne Kristallblättchen, löslich in Tetrachlorkohlenstoff, Aceton und Chloroform, wenig löslich in Methanol und Äthanol. Schmp. 186 – 188° (Aceton und Methanol).

$\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}$ (345,4)	Ber.: C 90,40	H 5,54	N 4,06
	Gef.: C 90,59	H 5,28	N 4,14

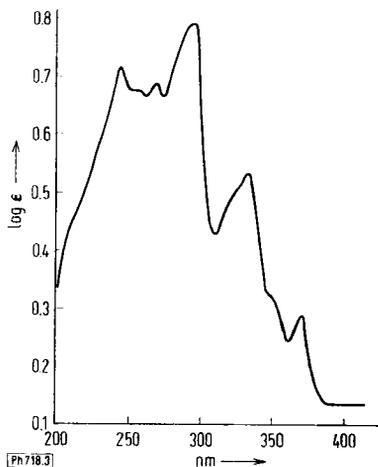
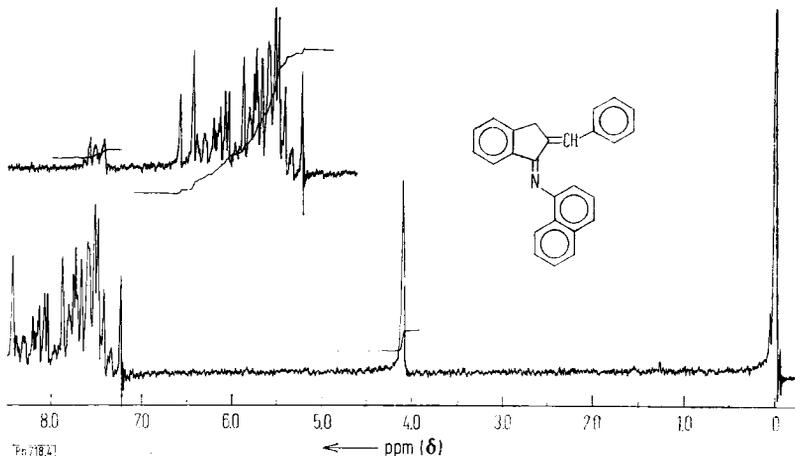


Abb. 3
UV-Spektrum von VII in abs. Chloroform
Gerät Spectronic 505 (Bausch & Lomb)

Abb. 4. NMR-Spektrum von VII in CDCl_3 (Varian A 60-A)

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 718]

J. Knabe und H. Powilleit

Dihydroisochinolin-Umlagerung

8. Mitt.: Zum Mechanismus der Umlagerung tertiärer 1,2-Dihydroisochinoline¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes

(Eingegangen am 1. April 1969)

Bei der Umlagerung des optisch aktiven Dihydroisochinolins IX mit dem Chiralitätszentrum im C-1-Substituenten entsteht racem. X.

Dihydroisoquinoline-Rearrangement

The rearrangement of the optically active Dihydroisoquinoline IX, which has the asymmetric center in the side chain, gives racem. X.

Mit dem Befund von *Knabe* und *Detering*²⁾, daß die Umlagerung tertiärer 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoline mit verdünnten Säuren nicht intra-, sondern intermolekular verläuft, war bewiesen, daß als Mechanismus der Umlagerungsreaktion nicht eine Art „Allylumlagerung mit innerer Rückkehr“ in Betracht kommt²⁾. Es

¹⁾ 7. Mitt.: *J. Knabe* und *H.-D. Höltje*, *Tetrahedron Letters* (London) 1969, 433.

²⁾ *J. Knabe* und *K. Detering*, *Chem. Ber.* 99, 2873 (1966).