

wird mit Chloroform eluiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein klares, farbloses Öl zurück, das schnell durchkristallisiert. Anschließend wird aus Petroläther oder Diisopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 25,93 mg (11 % d.Th.); weiße Kristalle, Schmp. 79–80°.

C₁₇H₁₇N (235,3) Ber.: C 86,77; H 7,28; N 5,95. Gef.: C 86,73; H 7,28; N 5,68.

Anschrift: Prof.Dr. F. Zymalkowski, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 336]

H.J. Roth, M.H.El Raie und T. Schrauth

Photocyclisierung von 3-Aminoketonen zu 2-Amino-cyclopropanolen-(1) und deren Isomerisierung*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 11. September 1973)

Die Bestrahlung von 3-Dialkylaminoketonen, die in Position 1 einen Phenylrest, in 2 oder 3 einen aliphatischen oder aromatischen Rest tragen, führt in hohen Ausbeuten zu 2-Aminocyclopropanolen-(1) oder zu stellungsisomeren 2-Aminoketonen, die durch Valenzisomerisierung der Cyclopropanderivate entstehen.

Photocyclisation of 3-Aminoketones to 2-Amino-cyclopropanols-(1) and their Isomerisation

Irradiation of 3-dialkylamino-ketones, bearing phenyl in position 1 and aliphatic or aromatic groups in position 2 or 3 leads in high yield to 2-amino-cyclopropanols-(1) or to isomeric 2-aminoketones resulting from isomerisation of the cyclic aminoalcohols.

In früheren Mitteilungen hatten wir über die *Photopinakolisierung* (1a) von 3-Aminoketonen vom Typ des ω -Dialkylaminopropiophenons¹⁾, über die *Photocyclisierung* (1b) von 3-Morpholinopropiophenonen^{2,3)} und über das photochemische Verhalten des 3-Piperidino-2-phenyl-propriophenons⁴⁾ berichtet, wobei es in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen zur *photochemischen Addition des Lösungsmittels* (1c), zur *Photofragmentierung und Kombination* der entstandenen C-Radikale (1d) sowie zur *Photoisomerisierung* (1e) kam. Da es sich in allen Fällen um 3-Aminoketone des Grundgerüsts A handelt, sollte untersucht werden, welche strukturellen oder welche äußeren Bedingungen für den Ablauf der einen oder anderen Photoreaktion verantwortlich sind:

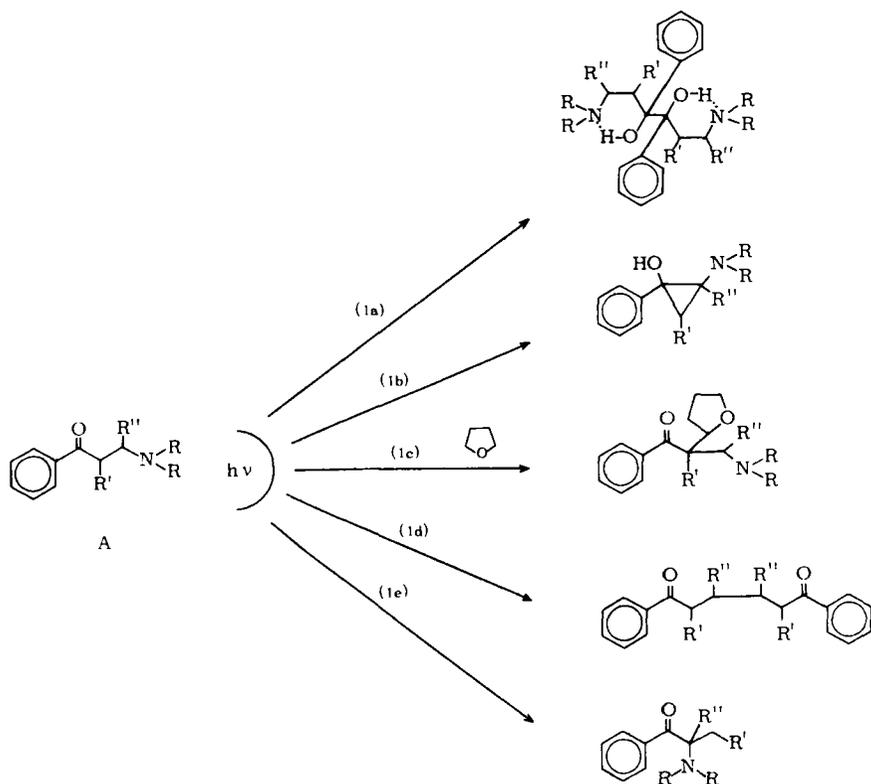
*) Auszug aus der Dissertation T. Schrauth, Bonn 1973.

1 H.J. Roth u. M.H.El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 209 (1972).

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

3 H.J. Roth u. M.H.El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 213 (1972).

4 H.J. Roth u. M.H. El Raie, Arch. Pharmaz. 305, 229 (1972).



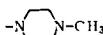
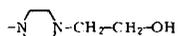
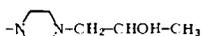
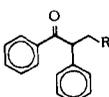
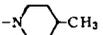
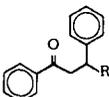
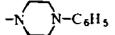
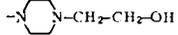
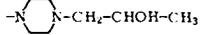
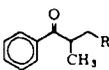
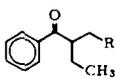
Die interessanteste der 5 Reaktionen ist zweifellos die Photocyclisierung (1b), die bisher nur bei 3 von uns bestrahlten 3-Aminoketonen mit dem Morpholinrest als basische Komponente gelang. Es lag der Verdacht nahe, daß der Morpholinring eine Voraussetzung zur Photocyclisierung sei. Da im Piperazinring eine ähnliche Elektronenverteilung bei gleicher Beweglichkeit des cyclischen Gerüsts vorliegt, sollten bevorzugt 3-Piperazinoketone untersucht werden.

Dazu wurden die Aminoketone I bis XIV synthetisiert (Tab. 1). I bis VII sind auf dem klassischen Wege der Mannichreaktion aus Desoxybenzoin, Formaldehyd und den Aminen in guten Ausbeuten zugänglich. Die Aminoketone VIII bis XI werden durch Anlagerung der entsprechenden Amine an Benzalacetophenon als α,β -ungesättigtes Keton erhalten. Die Anlagerung der zur Synthese von I bis VII außerdem eingesetzten Amine ist bisher nicht gelungen. XII und XIII sind von Denton et al.⁵⁾, XIV von Ruddy u. Buckley⁶⁾ beschrieben.

5 J.J. Denton, R.J. Turner, W.B. Neuer, V.A. Lawson u. H.P. Schede, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2048 (1949).

6 A.W. Ruddy u. J.S. Buckley, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 718 (1950).

Tabelle 1: 3-Aminoketone

	Nr.		Schmp.	Ausb. [%]
	I		88–89	32
	II		127–130	~ 50
	III		86–88	42
	IV		76–78	51
	V		85–87 HCl-Salz	63
	VI		65	50
	VII		96–98	85
	VIII		97–99	84
	IX		81–83	96
	X		90–92	98
	XI		101–103	98
	XII		142–144 HCl-Salz	81
	XIII		172–175 HCl-Salz	60
	XIV		164–167 HCl-Salz	65

Zur Bestrahlung mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe in der Pyrexglas-Apparatur wurden jeweils die Lösungen der freien Basen in Dioxan: Benzol = 1:1 und in Tetrahydrofuran eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Unter Berücksichtigung der früher mitgeteilten Ergebnisse¹⁻⁴⁾ lassen sich folgende Aussagen machen:

1. 3-Aminoketone vom Typ des Dialkylaminopropiophenons, die in der Seitenkette nicht substituiert sind und am aromatischen Kern keine störenden Substituenten

Tabelle 2: Photoprodukte

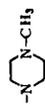
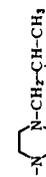
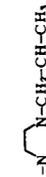
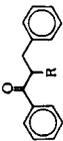
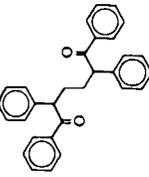
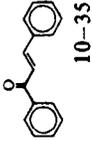
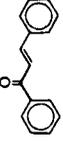
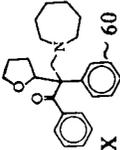
3-Aminoketon	Aminrest		Nr.	Ausb. [%]	Nr.	Ausb. [%]	Nr.	Ausb. [%]	Verschiedene
	Nr.	R							
I B/D 24h			XV	~ 90		-		-	
I THF 24h			XV	90		-		-	
II B/D 40h			XXIV	-	~ 70	+	1-2	-	
II THF 40h			XVI	80		-		-	
III B/D 30h			XXV	-	~ 40	+	1-2	-	
III THF 30h			XXV	-	~ 70			-	

Tabelle 2: Fortsetzung

3-Aminoketon		Aminrest		Ausb. [%]	Nr.		Ausb. [%]		Ausb. [%]	Nr.	Verschiedene
Nr.	Lsgm. Bestr.zeit	R	Nr.	[%]		Nr.	[%]		[%]		
IV	B/D 24h		-	-	XXVI	70	+	1-2	-		
IV	THF 6h		-	-	XXVI	~70	+	1	-		10-35
V	B/D 7h		-	-	XXVII	90	+	1	-		
V	THF 15h		-	-	XXVII	90	+	~1-2	-		
VI	B/D 6h		-	-	XXVIII	~60	+	~2	-		~10
VI	THF 6h		-	-	XXX	-	-	-	-		~60

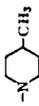
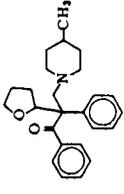
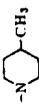
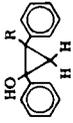
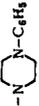
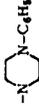
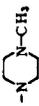
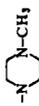
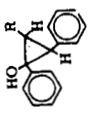
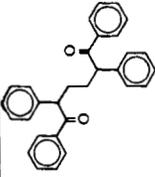
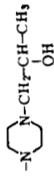
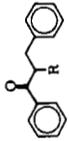
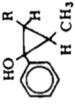
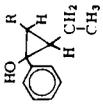
VII B/D 1,2h		-	XXIX	~ 60	+	1-2		70
VII THF 12h				-		-		
VIII B/D 24h		XVII		~ 60		-		
VIII THF 30h		XVII		~ 60		-		
IX B/D 20h		XVIII		~ 80		-		
IX THF 24h		XVIII		~ 60		-		
X B/D 42h		XIX		~ 70		-		
X THF 42h		XIX		60		-		

Tabelle 2: Fortsetzung

3-Aminoketon		Aminrest R		Verschiedene		
Nr.	Lsgm. Bestr.zeit	Nr.	Ausb. [%]	Nr.	Ausb. [%]	
XI	B/D 8h		90			-
XI	THF 20h		80		-	-
XII	B/D 15h		50		-	-
XII	THF 24h		50	-	-	-
XIII	B/D 25h		80	-	-	-

XIII THF 30h		XXII	60	-	-	-
XIV B/D 24h		XXIII	80	-	-	-
XIV THF 24h		XXIII	70-80	-	-	-



B/D = Benzol : Dioxan = 1 : 1

THF = Tetrahydrofuran

tragen (vgl.⁷⁾), erleiden bei der Bestrahlung mit einer Hg-Hochdrucklampe in verschiedenen Lösungsmitteln eine Photopinakolisierung ohne nennenswerte Nebenreaktionen: Gl. (1a).

2. 3-Aminoketone des gleichen Typs, die am C-Atom 2 oder 3 der Seitenkette einen aliphatischen oder aromatischen Rest tragen, werden bei der Bestrahlung in Benzol/Dioxan – wie orientierende Versuche zeigen auch in anderen Lösungsmitteln – bevorzugt zu 2-Amino-cyclopropanolen-(1) photocyclisiert: Gl. (1b).

3. Sofern keine Cyclopropanderivate gefaßt werden können, erhält man 2-Aminoketone, d.h. Strukturisomere der Ausgangsketone, die über die Zwischenstufe der Aminocyclopropanole durch Valenzisomerisierung gebildet werden: Gl. (1e). Vergl. hierzu den unter⁴⁾ skizzierten Mechanismus.

4. Die Reaktion zu 2-Aminoketonen ist meist von der Bildung kleiner Mengen (um 2%) 1,2,5,6-Tetraphenyl-hexandion-(1,6) begleitet: Gl. (1d). Vergl.⁴⁾.

5. Die Bestrahlung der unter 2. genannten Aminoketone in Tetrahydrofuran führt nur gelegentlich zum photochemischen Einbau des Lösungsmittels nach Gl. (1c). Auch in diesem Lösungsmittel tritt bevorzugt Photocyclisierung nach 2. und Photoisomerisierung nach 3. ein.

6. Ein Einfluß der Dialkylamino-Gruppe auf die Art der Photoreaktion ist nicht feststellbar, wohl aber auf die Stabilität der isolierten oder als Zwischenstufen postulierten Cyclopropanole.

Der Strukturbeweis der einzelnen Photoprodukte wurde spektroskopisch erbracht. Die IR-Spektren enthalten die jeweils zu erwartenden Schlüsselbanden für OH- und Carbonylgruppe. Aus den NMR-Spektren der Cyclopropanolderivate ist das Verschwinden des Protons am tertiären C-Atom der Ausgangsketone zu erkennen, wobei gleichzeitig eine breite, nach D₂O-Austausch verschwindende Bande für die entstandene OH-Gruppe sichtbar wird. Alle Cyclopropanolderivate zeigen ein charakteristisches Multiplett bei $\delta = 1$ bis 2 ppm. Die Umlagerung der Ausgangsketone in isomere Aminoketone läßt sich anhand der Verschiebungen in den NMR-Spektren verfolgen. Einzelheiten siehe⁸⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

7 A. Becket u. G. Porter, *Trans. Faraday Soc.* 1963, 2051.

8 Dissertation T. Schrauth, Bonn 1973 (Ref. H.J. Roth).

Beschreibung der Versuche

Darstellung der Aminoketone I–XIV

Methode a: 0,1 Mol sekundäres Amin wird mit dem gleichen Vol. Äthanol verdünnt und unter kräftigem Rühren zu 10 ml 35proz. wäßriger Formaldehydlösung getropft. Dabei befindet sich das Reaktionsgefäß in einem Eisbad, aus dem es nach erfolgter Zugabe entfernt wird. Man rührt dann noch 1 Std. bei Raumtemperatur. Anschließend werden 19,6 g (0,1 Mol) 1,2-Diphenylpropanon-(1) in 40 ml Äthanol gelöst und tropfenweise zugegeben. Danach wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) rückfließend gekocht, nach dem Abkühlen im Eisbad angesäuert und in die 5–10-fache Wassermenge eingegossen. Dabei scheidet sich das restliche Keton ab und kann mit Äther oder Methylenchlorid extrahiert werden. Nach Alkalisieren der zurückbleibenden wäßrigen Phase wird das Aminoketon mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Äthers hinterbleibt ein Öl, das mit wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht wird.

Substanz-Nr.:	Stunden Rückfluß	Schmp. °	Ausbeute in %	Summenformel	MG	Analyse		
						C	H	N
II	4	127–130	50	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	338,4	Ber.: 74,52 Gef.: 74,14	7,74 7,71	8,28 8,01
III	1,5	86–88	42	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	352,5	Ber.: 74,96 Gef.: 74,71	8,01 7,94	7,95 7,83
VII	0,5	96–98	85	C ₂₁ H ₂₅ NO	307,4	Ber.: 82,04 Gef.: 81,91	8,20 7,96	4,56 4,39

Methode b: Stöchiometrische Mengen des Aminhydrochlorids und des Ketons werden mit einem dreifachen Überschuß an Paraformaldehyd in absol. Äthanol suspendiert. Nach Zugabe von 2–3 Tropfen konz. Salzsäure wird so lange am Rückfluß gekocht, bis chromatographisch keine Zunahme der Mannichbase mehr zu beobachten ist. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird in die 5–10-fache Wassermenge eingegossen, wobei sich das nicht umgesetzte Keton abscheidet. Es wird durch mehrfaches Ausschütteln mit je 50 ml Äther entfernt. Danach wird die wäßrige Phase mit konz. KHCO₃-Lösung auf pH = 8 gebracht und die gebildete Mannichbase in Äther aufgenommen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird der Äther i. Vak. abgezogen und die Substanz im Feinvakuum destilliert bzw. durch Zugabe von wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht.

Substanz-Nr.:	Stunden Rückfluß	Schmp. °	Ausbeute in %	Summenformel	MG	Analyse		
						C	H	N
I	3	88–89	32	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	308,4	Ber.: 77,88 Gef.: 77,83	7,84 7,82	9,08 8,99
IV ^{6,9)}	5	76–78	51	C ₁₇ H ₁₉ NO	253,3	Ber.: 80,57 Gef.: 80,39	7,56 7,41	5,53 5,36
V	5	85–87 HCl-Salz	63	C ₁₉ H ₂₁ NO	279,4	Ber.: 81,68 Gef.: 81,83	7,58 7,61	5,01 5,11
VI	24	65	50	C ₂₁ H ₂₅ NO	307,4	Ber.: 82,04 Gef.: 81,90	8,20 8,42	4,56 4,49
XI ⁵⁾	12	142–144 HCl-Salz	81	C ₁₂ H ₁₇ NO	191,3	Ber.: 75,35 Gef.: 75,38	8,96 8,94	7,32 7,21
XII ⁵⁾	14	172–175 HCl-Salz	60	C ₁₅ H ₂₁ NO	231,3	Ber.: 77,88 Gef.: 77,73	9,15 9,08	6,05 5,95
XIV ⁶⁾	40	164–167 HCl-Salz	65	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	247,3	Ber.: 72,84 Gef.: 72,82	8,56 8,61	5,66 5,58

9 H. Hellmann, D. Dieterich u. K. Müller, Liebigs Ann. Chem. 656, 76 (1962).

Methode c: Molare Mengen Benzalacetophenon und frisch destilliertes Amin werden in wenigen ml (max. 50 ml auf 0,1 Mol Amin) eines geeigneten, möglichst inerten, wasserfreien Lösungsmittels gelöst und 2–4 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten erstarrt der Kolbeninhalt zu einer halbfesten Kristallmasse, die nach dem Anreiben mit dem halben Vol. Petroläther abgenutscht wird. Man kann bei Bedarf aus Ligroin umkristallisieren.

Substanz Nr.	Stunden Rückfluß	Lösungsmittel	Schmp. °	Ausbeute in %	Summenformel	MG	Analyse		
							C	H	N
VIII	4	Cyclohexan	97–99	84	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O	370,47	Ber.: 81,04	7,07	7,56
							Gef.: 80,89	7,11	7,39
IX	2,5	Ligroin: absol. Äthanol = 2:3	81–83	96	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	308,41	Ber.: 77,88	7,84	9,08
							Gef.: 78,12	7,72	8,72
X	2	Cyclohexan: Benzol = 1:1	90–92	98	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	338,43	Ber.: 74,52	7,74	8,28
							Gef.: 74,41	7,61	8,09
XI	2	Cyclohexan: Benzol = 1 : 1	101–103	98	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	352,46	Ber.: 74,96	8,01	7,95
							Gef.: 75,02	7,88	7,67

Bestrahlung und Isolierung der Photoprodukte

Bestrahlt wird in einem zylindrischen Reaktionsgefäß, das mit einem Schutzkontaktthermometer versehen ist. Die Lampe, ein Hg-Hochdruckbrenner mit einer Leistung von 125 Watt der Firma Phillips, sitzt in einem doppelwandigen Pyrexfinger. Dieser Finger dient als Kühler und fungiert gleichzeitig als Filter für die niedrigen UV-Strahlen (< 290 nm). Während des Bestrahlungsvorganges wird die Lösung mit nachgereinigtem Stickstoff begast. Es wird so lange bestrahlt, bis chromatographisch keine Veränderung mehr wahrgenommen wird. Art des Lösungsmittels s. Tab. 2. Konzentration der Lösungen 1 bis 2,5proz.

Isolierung der Photoprodukte

Methode a: Nach Abziehen des jeweiligen Lösungsmittels i. Vak. wird mit wenig Äthanol versetzt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht.

Methode b: wie a. Die Kristallisation gelingt aber erst nach sc-Reinigung über Kieselgel (0,02 mesh „Merck“) mit Petroläther : Aceton = 2 : 1 bei XXI oder Benzol : Aceton : Äthanol = 18 : 5 : 1 bei XXX und XXXI als Elutionsmittel.

Methode c: Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein zähflüssiger Rückstand, in dem eine feinkristalline Substanz schwimmt. Diese bleibt auch nach starker Verdünnung mit allen gebräuchlichen Lösungsmitteln ungelöst und kann auf einer Glasfritte aufgefangen werden. Nach gutem Auswaschen mit Petroläther : Aceton = 1 : 1 kann die Substanz an Hand der Konstanten und des IR-Spektrums als 1,2,5,6-Tetraphenyl-hexandion-(1,6) identifiziert werden (vgl.⁴).

Das Filtrat wird wieder eingengt und in der Kälte mit Äthanol : Aceton = 1 : 1 zur Kristallisation gebracht, abgenutscht und mit wenig kaltem Petroläther : Äthanolgemisch = 3 : 2 nachgewaschen.

Methode d: analog c. Hierbei muß allerdings vor der Kristallisation über Kieselgel (0,02 mesh „Merck“) gereinigt bzw. fraktioniert werden. Elutionsmittel ist im allgemeinen Petroläther : Aceton = 2 : 1; bei XXVI Chloroform : Äthanol = 75 : 25.

Die Substanzen sind in Äthanol, Aceton, Chloroform löslich, in Äther löslich bis wenig löslich und in Wasser unlöslich. Die Isomerisierungsprodukte und THF-Addukte sind im Gegensatz zu den Cyclopropanolaminen zusätzlich in Petroläther löslich.

Substanz Nr.	Isolierung Methode	Ausbeute in %	Schmp. ^o	Rf Fließmittel	Summenformel	MG	Analyse		
							C	H	N
XV	a	90–99	136–140	0,56 A	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	308,4	Ber.: 77,88 Gef.: 77,53	7,84 7,90	9,08 9,14
XVI	a	80	145	0,58 A	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	338,4	Ber.: 74,52 Gef.: 74,48	7,74 7,75	8,28 7,93
XVII	a	60	134–141	0,87 A	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O	370,5	Ber.: 81,04 Gef.: 80,84	7,07 7,05	7,56 7,27
XVIII	a	60–80	189	0,55 B	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	308,4	Ber.: 77,88 Gef.: 77,93	7,84 7,75	9,08 8,91
XIX	a	60–70	130	0,66 A	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	338,4	Ber.: 74,52 Gef.: 74,41	7,74 7,78	8,28 7,91
XX	a	80–90	140–144	0,54 A	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	352,5	Ber.: 74,96 Gef.: 75,03	8,01 7,91	7,95 7,72
XXI	b	50	65	0,4 A	C ₁₂ H ₁₇ NO	191,3	Ber.: 75,35 Gef.: 75,42	8,96 9,01	7,32 7,10
XXII	b	80	153–156 p-Toluol- sulfonat	0,73 B	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ S	403,5	Ber.: 65,49 Gef.: 65,66	7,25 7,20	3,47 3,37
XXIII	a	70–80	84–87	0,62 C	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	247,3	Ber.: 72,84 Gef.: 72,70	8,56 8,71	5,66 5,53
XXIV	c	70	125–126	0,33 B	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	338,4	Ber.: 74,52 Gef.: 74,70	7,40 7,84	8,28 8,13
XXV	c	40–70	103–108	0,66 B	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	352,5	Ber.: 74,96 Gef.: 74,75	8,01 7,93	7,95 7,65
XXVI	d	70	72–74	0,62 A	C ₁₇ H ₁₉ NO	253,3	Ber.: 80,57 Gef.: 80,82	7,56 7,71	5,53 5,51
XXVII	c	90	98–101	0,68 B	C ₁₉ H ₂₁ NO	279,4	Ber.: 81,68 Gef.: 81,81	7,58 7,43	5,01 4,91
XXVIII	d	60	58–60	0,73 A	C ₂₁ H ₂₅ NO	307,4	Ber.: 82,04 Gef.: 82,11	8,20 8,23	4,56 4,39
XXIX	d	60	76–78	0,67 A	C ₂₁ H ₂₅ NO	307,4	Ber.: 82,04 Gef.: 81,80	8,20 8,14	4,56 4,36
XXX	d	60	108–112	0,69 A	C ₂₅ H ₃₁ NO ₂	377,5	Ber.: 79,53 Gef.: 79,51	8,28 8,31	3,71 3,68
XXXI	d	70	134–136	0,74 A	C ₂₅ H ₃₁ NO ₂	377,5	Ber.: 79,53 Gef.: 79,29	8,28 8,14	3,71 3,57

Die DC wurde an Kieselgel G-Platten Macherey u. Nagel, Düren mit Fluoreszenzindikator durchgeführt.

Fließmittel: A = Petroläther : Aceton = 1 : 1

B = Chloroform : Äthanol = 75 : 25

C = Benzol : Aceton : Äthanol = 18 : 5 : 2