- 17 Chem. Fabrik v. Heyden (Erf. R. Gebauer), D.R.P. 587428 (3.11.1933); C.A. 28, 2370 (1934).
- 18 M. Boetius, B. Marchand und G. Dietz, J. Prakt. Chem. 7, 135 (1959).
- 19 H. Aspelund und K. Maekelae, Acta Acad. Abo. Ser. B. 23, 18 (1963).

[Ph 488]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 716-723 (1982)

Aminomethylierung von push-pull-Olefinen

Hans Möhrle* und Hans Walter Reinhardt

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1 Eingegangen am 9. September 1981

N-primäre und N-sekundäre Enaminone vom 4-Amino-3-penten-2-on-Typ lassen sich am Enamin-C-Atom aminomethylieren. Als Reaktionsprodukte treten nur die Z-Formen auf.

Mit primären Aminen ist die Darstellung substituierter Tetrahydropyrimidine möglich.

Aminomethylation of Push-Pull Olefines

N-Primary and N-secondary enaminones of the 4-amino-3-penten-2-one type are aminomethylated at the enamine C atoms. The products have Z configurations only.

With primary amines substituted tetrahydropyrimidines are formed.

Nachdem wir zeigen konnten, daß vinyloge Säureamide vom 4-Amino-3-buten-2-on-Typ bei der Aminoalkylierung nicht als NH-acide Komponenten reagieren, sondern C-*Mannich*basen bilden¹⁾, griffen wir als Erklärung das Konzept der push-pull-Olefine auf.

Deshalb wurden Enaminone der 4-Amino-3-penten-2-on-Struktur 1-4 zur Aminoalkylierung eingesetzt. Erwartungsgemäß ergeben sich auch hier die C-Mannichbasen 5-8.



Während bei den Aminobutenon-Derivaten im festen Zustand wahrscheinlich die *E*-Formen vorliegen, stellt sich in Lösung bei den N-sekundären Derivaten ein Gleichgewicht zwischen *E*-Isomer 9 und *Z*-Form 10 ein¹⁾.

0365-6233/82/0808-0716 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982



Dies deutet bereits an, daß in Lösung die Struktur mit der intramolekularen Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe günstiger als im festen Zustand ist, was durch die ausschließliche E-Form der von N-disubstituierten Enaminonen abgeleiteten *Mannich*basen – auch in Lösung – bestätigt wird.

Bei den *Mannich*basen **5-8** aus den Aminopentenonen kann – selbst in gelöster Form – jeweils nur eine Spezies festgestellt werden, weshalb die Zuordnung erschwert ist.



In den IR-Spektren der offenkettigen Aminomethylierungsprodukte **5–8** treten im Carbonyl-Olefin-Bereich für die gekoppelten Schwingungen nur Banden bei 1580–1600 cm⁻¹ auf, wogegen die "*E*-fixierten" Tetrahydropyrimidin-Derivate **11**, zugänglich aus Enaminonen und primären Aminen mit 2 Mol Formaldehyd, solche bei 1630–1640 cm⁻¹ aufweisen. Dies ist bereits ein Hinweis auf das Vorliegen der *Z*-Form in den *Mannich*basen **5–8**, denn bei den Aminobutenon-Derivaten **9**, die in der *E*-Form vorliegen, werden immer Banden bei ca. 1630 cm⁻¹ beobachtet¹⁾. Die ¹³C-NMR-Spektren erlauben keine Zuordnung von **5–8** zu einer der isomeren Formen.

In den ¹H-NMR-Spektren spricht aber das Signal für das NH-Proton bei sehr tiefem Feld für das Vorliegen einer starken Wasserstoffbrücke und damit für die Z-Form. Eine grundsätzlich ebenfalls mögliche NH····N-Brücke einer E-Form müßte – nach den Messungen bei den Aminobutenon-Derivaten – bei höherem Feld in Resonanz treten.



Schließlich zeigt das Enaminon 1 und sein N-tertiäres Analogon 12, deren Konfigurationen als Z- bzw. E-Form gesichert sind²⁾³⁾, eine charakteristische Beeinflussung der Protonen der Methylgruppe an der Doppelbindung. Dies führt dazu, daß bei 1 das Signal für die Allyl-Methylgruppe fast zusammenfällt mit dem der Methylketon-Protonen, während in 12 sich diese Resonanzen – aufgrund der Anisotropie der Carbonylgruppe – um $\Delta \delta = 0,44$ ppm unterscheiden.

In Übereinstimmung mit diesem Befund zeigen die offenkettigen Mannichbasen 5 durchgehend ein $\Delta \delta \sim 0.1$ ppm für die Signale der Protonen dieser beiden Methylgrup-

pen, während in der der *E*-Form entsprechenden Tetrahydropyrimidin-Verbindung **11a** die Differenz $\Delta \delta = 0.37$ ppm ausmacht. Dies entspricht auch dem Gang der Olefin-Protonen bei den Aminobutenon-Konfigurationsisomeren¹).

Die Zuordnung für 5-8 zur Z-Form ist damit eindeutig gesichert.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: unkorrigiert. IR: Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer 177; KBr-Preßlinge, Angabe der Wellenzahl in v [cm⁻¹]. ¹H-NMR: Varian CFT-20 und R-24B Hitachi-Perkin-Elmer; int. Stand. TMS, chemische Verschiebungen in ppm nach der δ -Skala. MS: Varian MAT 311A und CH-5/II, Finnigan 3500; Ionisierungsspannung 70 eV.

4-Methylamino-3-penten-2-on (1)

Darstellung nach⁴⁾ Schmp. 41°; Lit.⁴⁾ 43°; Lit.⁵⁾ 42-43°.

Mannichbasen von 1 (allgemeine Vorschrift)

2,8 g (\triangleq 0,025 mol) 1, 0,025 mol sekundäres Amin und 1,9 g (\triangleq 0,025 mol) 40proz. Formaldehydlösung wurden zusammengegeben, wobei sich das Gemisch erwärmte. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. erfolgte Zugabe von etwa 10 ml Benzol, das sofort i. Vak. am Rotationsverdampfer abgezogen wurde; diese Verfahrensweise wurde so oft wiederholt bis sich die Lösung bei Benzolzugabe nicht mehr trübte. Die so erhaltenen *Mannich*basen waren entweder ölig oder kristallisierten direkt aus und wurden aus Ether oder Petrolether umkristallisiert. Sämtliche *Mannich*basen zeigten im Massenspektrum den entsprechenden Molpeak.

н₅с	CH1-R
H ₈ C-N H-	=С С−Сн₃
	Ŷ

		5			
Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: C	Н	N
Öl HCl-Salz: 96° (Methanol/Ether)	70	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O (170,3)	63,5 63,4	10,65 10,75	16,5 16,3
77°	59	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O	67,3	10,27	14,3
(Ether)		(196,3)	67,3	10,25	14,3
100°	76	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O	68,5	10,55	13,3
(Ether)		(210,3)	68,4	10,53	13,3
110°	60	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	62,2	9,50	13,2
(Petrolether)		(212,3)	62,2	9,52	13,2
70 [°]	68	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O	69,6	10,78	12,5
(Petrolether)		(224,3)	69,9	10,70	12,4
	Schmp. Öl HCI-Salz: 96° (Methanol/Ether) 77° (Ether) 100° (Ether) 110° (Petrolether) 70° (Petrolether)	Schmp.Ausb. $\%$ Öl HCI-Salz: 96° (Methanol/Ether)70 77° (Ether)59 100° (Ether)76 110° (Petrolether)60 70° (Petrolether)68	s Schmp. Ausb. % Summenformel (Molmasse) Öl HCI-Salz: 96° (Methanol/Ether) 70 $C_{19}H_{18}N_2O$ (170,3) 77° (Ether) 59 $C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3) 100° (Ether) 76 $C_{12}H_{22}N_2O$ (210,3) 110° (Petrolether) 60 $C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212,3) 70° (Petrolether) 68 $C_{13}H_{24}N_2O$ (224,3)	sSchmp.Ausb. $\%$ Summenformel (Molmasse)Ber.: Gef.: CÖl HCI-Salz: 96° (Methanol/Ether)70 $C_{19}H_{18}N_2O$ (170,3)63,5 63,4 77° (Ether)59 $C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3)67,3 67,3 100° (Ether)76 $C_{12}H_{22}N_2O$ (210,3)68,5 68,4 110° (Petrolether)60 $C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212,3)62,2 62,2 70° (Petrolether)68 $C_{13}H_{24}N_2O$ (224,3)69,6 69,9	5Schmp.Ausb. $\%$ Summenformel (Molmasse)Ber.: Gef.: CÖl HCI-Salz: 96° (Methanol/Ether)70 $C_{19}H_{18}N_2O$ (170,3)63,510,65 77° (Ether)59 $C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3)67,310,27 100° (Ether)76 $C_{12}H_{22}N_2O$ (210,3)68,510,55 110° (Petrolether)60 $C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212,3)62,29,50 70° (Petrolether)68 $C_{13}H_{24}N_2O$ (224,3)69,610,78 (9,9)

Spektroskopische Daten von 5c: IR (KBr): 2990, 2940, 2848, 2768, 2753, 2720, 1592 (breit), 1550, 1479, 1441, 1424, 1368, 1355, 1344, 1293, 1262, 1250, 1119, 986, 969, 959, 821, 783, 730 cm⁻¹. ¹H-NMR (CD₂Cl₂):

			> N H	[-CH ₂ -N	H	I3C-N		$CH_3 = 0$ $C= / -0$	0 ∥ C−CH3	
			12,3((breit) t)	3,05	3 (1	,0/2,9 D ₂ O: 2,9	2	,10;2,05	;	-
13C-N	MR (DM	50)[D ₆]):			H ₃ Č-N H	ČH₂−N =Ċ Ċ−ĊH₃	, ,	·			
С	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
ppm	27,42	193,82	100,00	165,68	29,22	56,84	53,09	25,88	24,41	14,45	

4-Anilino-3-penten-2-on (2)

Darstellung nach⁶⁾, Schmp. 50°; Lit.⁶⁾ 51-53°.

Mannichbasen von 2: Darstellung erfolgte analog 5. Sämtliche Mannichbasen zeigten im MS den entsprechenden Molpeak.

н₅с	CH2-R
	с С-СН3
<u></u> ₩.	0″
6	

R	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: C	Н	N
CH ₃ -N CH ₃ 62	Öl HCl-Salz: 111° (Methanol/Ether)	48	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O (232,3)	72,4 72,5	8,68 8,67	12,1 12,0
-N 6b	65° (Ether)	34	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O (258,4)	74,4 74,0	8,58 8,53	10,8 10,7
-N6c	53° (Petrolether)	47	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O (272,4)	75,0 75,2	8,88 8,72	10,3 10,3
-1\) 6d	99° (Ether)	34	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O (274,4)	70,1 70,0	8,08 8,08	10,2 10,2
-N 6e	Öl HClO ₄ -Salz: 107° (Methanol/Ether)	24	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O (286,4)	75,5 75,7	9,15 9,30	9,8 10,0

Spektroskopische Daten von 6c: IR (KBr): 3025, 2945, 2855, 2800, 2773, 1597, 1583, 1565, 1501, 1469, 1430, 1421, 1353, 1274, 1200, 1048, 987, 961, 773, 738, 696 cm⁻¹. ¹H-NMR (CD₂Cl₂):

			>	N-H		-CH ₂ -N		$\begin{array}{c} CH_3 & O \\ & \\ -C = / -C \end{array}$	-CH3
			1 (t	3,90 preit)		3,15		2,25;2,10	
¹³ C-NI	MR (DMSO	[D ₆]):				=ċ, ^ć H ₂ -N, ;ċ-ċ _{H3}	* ` ,		
с	1	2	3	4	6	7	8	9	10
ppm	27,70	196,88	103,13	160,62	56,74	53,26	25,30	24,34	16,12

4-Benzylamino-3-penten-2-on (3): Darstellung nach⁷⁾ Sdp.₁₀ 176-177°, Lit.⁷⁾ Sdp.₁₇ 183°.

Mannichbasen von 3: Darstellung erfolgte analog 5. Sämtliche Mannichbasen zeigten im MS den entsprechenden Molpeak.

H₃C

CH2-R

				с-сна		
R	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: C	Н	N
-N CH ₃ CH ₃ 7a	Öl HCI-Salz: 95° (Methanol/Ether)	62	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O (246,3)	73,1 73,3	9,00 9,08	11,4 11,4
-N) 7b	66° (Petrolether)	57	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O (272,4)	75,0 74,8	8,88 8,91	10,3 10,2
-N 7c	71° (Petrolether)	60	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O (286,4)	75,5 75,3	9,15 9,31	9,8 9,7
-x_> 76	92° (Ether)	72	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ (288,4)	70,8 70,6	8,39 8,48	9,7 9,6
-N7e	36° (Ether)	84	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O (300,4)	76,0 76,0	9,40 9,55	9,3 9,3

 $\label{eq:spectroskopische Daten von 7c: IR (KBr): 3064, 3033, 2938, 2853, 2758, 2718, 1596, 1574, 1496, 1453, 1350, 1340, 1270, 1250, 1201, 1154, 1102, 988, 963, 828, 738, 694 \ cm^{-1}. \ ^1H-NMR \ (CD_2Cl_2):$

			>N-	н –	CH ₂ -Ar		CH ₂ -N	_	$CH_3 = C$ C = / -C	С-СН ₃	
			12,70 (breit) 4. ;) (1	,55/4,45 D ₂ O: 4,5	0)	3,10		2,15;2,	.05	
¹³ C-N	MR (DM	SO[D ₆]):		(H₃Č 	Č=c ^{, ČH} 2 h-o ^c	-R_*, H ₃				
С	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
ppm	27,59	194,85	100,69	164,46	46,20	56,74	53,10	25,87	24,38	14,77	

4-Amino-3-penten-2-on (4): Darstellung nach⁴), Schmp. 39°, Lit.⁴) 43°.

Mannichbasen von 4: Darstellung erfolgte analog 5, wobei aus den entstandenen Mannichbasen die Perchlorate gebildet, hieraus wieder die Basen freigesetzt und aus Ether umkristallisiert wurden. Sämtliche Mannichbasen zeigten im MS den entsprechenden Molpeak.

H ₃ C CH ₂ -R	
H-N C=C	
H O	
8	

R	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: C	н	N
-N CH ₃ CH ₃ 8a	42° (Ether) HClO ₄ -Salz: 96° (Methanol/Ether)	44	C ₈ H ₁₆ N ₂ O (156,2)	61,5 61,4	10,32 10,35	18,0 17,8
-N 8b	84° (Ether) HClO ₄ -Salz: 118° (Methanol/Ether)	51	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O (182,3)	65,9 65,9	9,95 10,00	15,4 15,4
-N 8c	88° (Ether) HClO ₄ -Salz: 112° (Methanol/Ether)	65	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O (196,3)	67,3 67,4	10,27 10,50	14,3 14,3
-N_0 8d	75° (Ether) HClO ₄ -Salz: 89° (Methanol/Ether)	54	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ (198,3)	60,6 60,9	9,15 9,19	14,1 14,1

Spektroskopische Daten von **8c:** IR (KBr): 3280. 3120, 2940, 2850, 2760, 1600, 1490, 1365, 1350, 1340, 1275, 1105, 990, 960 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO[D₆]):

011

0

		-	N H	C	CH2-N	-	$\begin{array}{c} CH_3 & O \\ \downarrow & \parallel \\ -C = / -C \end{array}$	-CH3	
			1 (t	0,2;7,4 preit)	3	,00		2,10;2,0	0
¹³ C-NN	MR (DMSO	[D ₆]):			H ₃ Č H-N H	, ćh ₂ -N	•		
С	1	2	3	4	6	7	8	9	10
ppm	27,62	195,79	100,04	162,64	56,84	53,24	25,91	24,46	20,01

Tetrahydropyrimidine 11: 0,02 mol Enaminon, 0,02 mol primäres Amin und $3g (\triangleq 0,04 \text{ mol}) 40 \text{proz.}$ Formaldehydlösung wurden zusammengegeben und entspr. der Darstellung von 5 verfahren. Sämtliche Verbindungen zeigten im MS den entsprechenden Molpeak.

LI CHS Q

R ¹ R ²	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Ber.: Gef.: C	H	N			
$R^1 = CH_3$	55°		C ₉ H ₁₆ N ₂ O	64,3	9,59	16,7			
$R^2 = CH_3$ 11a	Pikrat: 101° (Methylen- chlorid/Ether)	40	(108,2)	04,0	9,39	10,5			
R ¹ -	Öl	35	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	73,0	7,88	12,2			
$R^2 = CH_3$ 11b	Pikrat: 125° (Methylen- chlorid/Ether)		(230,3)	72,3	7,82	12,2			

Spektroskopische Daten von **11a:** IR (KBr): 3040, 2950, 2795, 2770, 2738, 1630, 1623, 1615, 1548, 1538, 1491, 1450, 1416, 1395, 1340, 1319, 1300, 1240, 1220, 1176, 1128, 1112, 1050, 1030, 1011, 985, 950, 912, 840 cm⁻¹.

NMR	Lösungs- mittel	N-CH ₂ -N	$N-CH_2-C=$	CH ₃ (R ¹)	CH ₃ (R ²)	H ₃ C-C=	0 ∥ C−CH3
¹ H	CD ₂ Cl ₂	3,81	3,45	2,95	2,40	2,40	2,03
¹³ C	DMSO[D ₆]	71,61	53,53/ 100,81	36,18	40,67	16,04/ 154,17	192,02/ 29,28

Literatur

- 1 H. Möhrle und H.W. Reinhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 767 (1981).
- 2 G.O. Dudek und R.H. Holm, J. Am. Chem. Soc. 84, 2691 (1962).
- 3 C. Kashima und Y. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 1735 (1979).
- 4 A. Combes und C. Combes, Bull. Soc. Chim. Fr. 7, 778 (1892).
- 5 H.F. Holtzclaw jr., J.P. Collman und R.M. Alire, J. Am. Chem. Soc. 80, 1100 (1958).
- 6 W. Koenigs und A. Mengel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1322 (1904).
- 7 L. Rügheimer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 1334 (1922).

[Ph 489]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 723-725 (1982)

Untersuchung der Diffusionswiderstände lipophiler Membranen in Abhängigkeit vom pH

Variation with pH of the Resistance of Lipophilic Membranes to Diffusion

Helmut Loth* und Burckhard Holla

Fachrichtung Pharmazeutische Technologie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken Eingegangen am 1. April 1982

Die Permeabilität lipophiler Membranen für Arzneistoffe hängt in hohem Maße von ihrer Zusammensetzung ab; besonderes Interesse kommt natürlichen Bestandteilen wie Cholesterin und Lecithin zu. Wir untersuchten daher die Diffusion von Salicylsäure durch Membranen, die eine dieser beiden Substanzen im Gemisch mit Dodecanol als Trägersubstanz enthielten, im "Resorptions"-Modell nach *Stricker* (Fa. Sartorius, Göttingen). Die Versuche und die Berechnung der Diffusionswiderstände R wurden in der früher beschriebenen Weise¹⁾ ausgeführt; die Konzentrationsänderungen im Donatorkompartiment folgten einer Kinetik 1. Ordnung, wenn im Akzeptor perfect-sink-Bedingungen herrschten.

Die Diffusionsfläche betrug 12,1 cm² bei pH 2,0 und 2,9 bzw. 39,5 cm² bei pH 3,95 und 5.0; wie von uns beschrieben, weist die Zelle mit der größeren Fläche infolge ihrer Geometrie und Strömungsverhältnisse einen höheren Diffusionswiderstand der adhärierenden, wäßrigen Schicht auf. Sollen in beiden Zellen durchgeführte Messungen zusammen in eine Regression zur Berechnung des Permeationskoeffizienten und des Diffusionswiderstandes der wäßrigen Schicht nach Gleichung 1 eingebracht werden, so ist eine Korrektur durch Subtraktion eines Wertes Δ von den in der großen Zelle erhaltenen Diffusionswiderständen erforderlich; Δ ist die Differenz zwischen den Widerständen der wäßrigen Diffusionsschichten in der großen und kleinen Zelle. Für die 1. Näherung setzten wir nur die bei pH 2,0, 2,9 und 5,0 ermittelten Werte ein, und mit den durch die Regression erhaltenen