

- 6 F. G. Riddell und J. M. Lehn, Chem. Commun. 12, 375 (1966).
- 7 Dissertation U. Scharf, FU Berlin 1974.
- 8 H. Möhrle und U. Scharf, Pharmazie 33, 784 (1978).
- 9 H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- 10 G. Pieper in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Org. Chemie, 4. Aufl., Band XI/2, S. 73, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
- 11 H. Möhrle und P. Spillmann, Tetrahedron 25, 5595 (1969).
- 12 H. Möhrle und P. Spillmann, Tetrahedron 26, 4895 (1970).
- 13 Dissertation E. Rühmann, FU Berlin 1979.

[Ph 567]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 229–236 (1983)

Über Mannichbasen, 21. Mitt.¹⁾

Austauschreaktionen von Phenolmannichbasen

Hans Möhrle* und Christoph Miller

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,
4000 Düsseldorf 1
Eingegangen am 15. Februar 1982

Verschiedene *p*-Phenolmannichbasen und in geringerem Umfang auch *o*-Derivate erleiden beim Erhitzen in wäßrig-alkoholischem Milieu unter Zusatz von Na₂EDTA oder Essigsäure Amin-Eliminierung mit anschließender Addition der Lösungsmittel an das Chinon-Methid zu entsprechenden Alkoholen und Ethern.

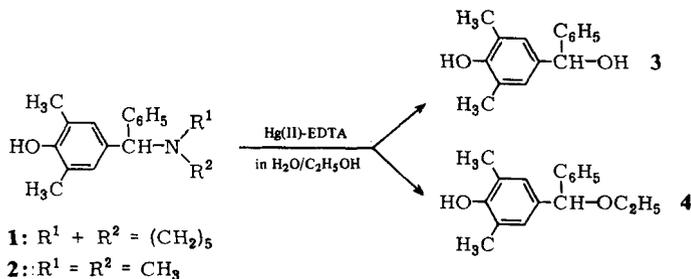
Mannich Bases, XXI: Exchange Reactions of Phenolic Mannich Bases

Various *p*-substituted phenolic Mannich bases (and to a minor degree *o*-substituted derivatives) form alcohols and ethers when heated in aqueous alcohols in the presence of Na₂EDTA or acetic acid. The reaction proceeds with amine elimination and subsequent addition of the solvent to the resulting quinone methide.

Bei der Dehydrierung verschiedener *p*-substituierter Phenolmannichbasen¹⁾ waren neben dem Lactam bzw. Aldehyd oft noch andere Produkte nachzuweisen. Die Konzentration war für eine Isolierung jedoch meistens nicht ausreichend.

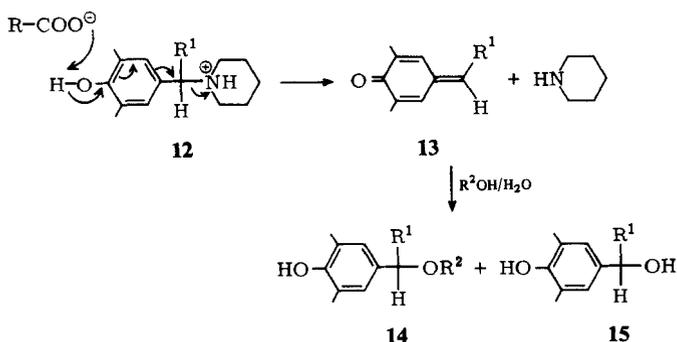
Aufschlüsse über die entstandenen Reaktionsprodukte brachte die Dehydrierung der Mannichbasen **1** und **2**, die mit Benzaldehyd dargestellt worden waren. Bei beiden Verbindungen treten ohne erwähnenswerte Quecksilberabscheidung die gleichen Reaktionsprodukte **3** und **4** auf.

Da diese Substanzen nicht durch eine Dehydrierung entstanden sein konnten, wurden andere Versuchsbedingungen gewählt. Dabei zeigte sich, daß eine Reaktion in 50proz. Ethanol sowohl nach Zugabe von Na₂EDTA oder auch mit geringem Essigsäurezusatz



(ca. pH 4–5) zum gleichen Ergebnis führte. Das Erhitzen allein in Ethanol (99 % oder 50 %) ergab nur in geringem Maße eine Umsetzung. Keine Reaktion trat ein, wenn der alkoholische Ansatz mit Salzsäure angesäuert wurde.

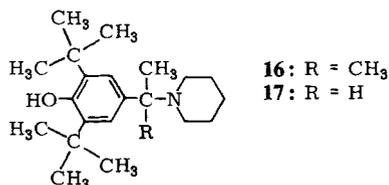
Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß in schwach essigsäurem oder EDTA Milieu ein Austausch begünstigt ist und nach folgendem Schema abläuft:



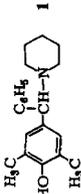
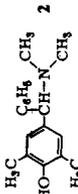
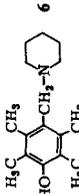
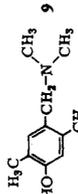
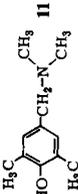
Zunächst wird der Stickstoff protoniert. Die treibende Kraft für die Eliminierung ist das Acetat-Anion und die elektronenziehende Wirkung des positiven Stickstoffs in **12**. Die Spaltung der C-N Bindung wird durch die Hydroxygruppe beeinflusst, die einen Elektronentransfer unter Bildung eines Chinon-Methids **13** erlaubt. Unter anschließender Addition von Alkohol oder Wasser an das Methid kommt es zur Alkohol- oder Etherbildung (**14** oder **15**).

Begünstigt wird die Bildung der Methid-Zwischenstufe durch Substituenten am Phenolring, welche stabilisierend wirken. Deshalb ist bei **6** die Umsetzungsrate gegenüber **11** und **9** vergrößert.

Ebenso erhöht eine Substitution in der Methylengruppe des Aminomethylrestes die Stabilität des Chinon-Methids und trägt so zur weitergehenden Umsetzung bei.



Tab. 1: Austauschreaktionen *p*-substituierter Phenolmannichbasen (k. U. = keine Umsetzung)

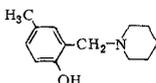
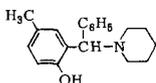
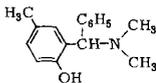
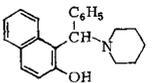
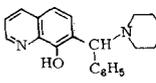
A	B	C	D	E
Eingesetztes Phenolamin  1  2  6  9  11	Base 1 und 2 liefern identische Ergebnisse <i>Umsetzung in Ethanol</i> : (100 % Umsetzung) 7 Teile Ethylether 4 3 Teile Alkohol 3 <i>Umsetzung in Methanol</i> : (100 % Umsetzung) 9 Teile Methylether 5 1 Teil Alkohol 3 <i>Umsetzung in Methanol</i> : (ca. 80 % Umsetzung) 8 Teile Methylether 7 2 Teile Alkohol 8 <i>Umsetzung in Ethanol</i> : (10 % Umsetzung) haupts. Ethylether 10	50 % Alkohol; Na ₂ EDTA 50 % Alkohol; CH ₃ COOH (pH 4-5) Austauschreaktion unter Dehydrierungsbedingungen kein Austausch nur Lactam ¹ Hauptprodukt Aldehyd ¹ , daneben Ethylether 10 ca. 10 %	99 % Alkohol nach 1 h ca. 10 % Ums. nach 5 h ca. 15 % Ums. k.U. minimale Umsetzung k.U. k.U.	50 % Alkohol Ergebnisse wie bei D k.U. k.U. kein Austausch nur Aldehyd ¹ k.U. k.U.
<i>Umsetzung in Ethanol</i> : (max. 5 % Umsetzung) Base konnte größtenteils zurückgewonnen werden				

Fitton und Rigby²⁾ berichten, daß **16** und **17** Reaktionen mit Alkoholen allein eingehen, die ohne Säurezusatz nach einer Stunde in 30proz. Ausbeute zu den Ethern führen. Dabei dürfte die Einführung der orthoständigen tert.-Butylgruppen bei gleichzeitiger Substitution der Benzylamin-Methylengruppe die höhere Reaktionsfähigkeit bedingen, denn unter gleichen Bedingungen kann hier ausschließlich **2** und nur zu ca. 10 % umgesetzt werden.

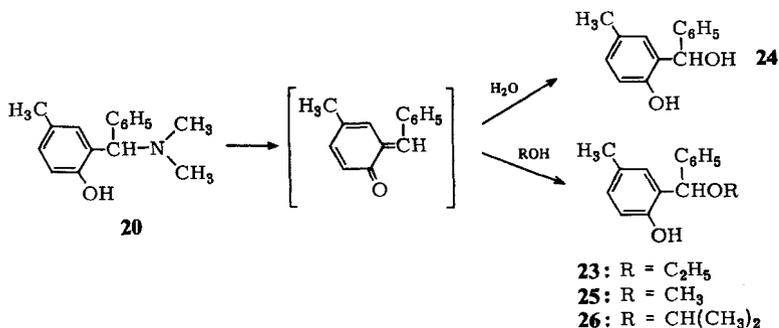
o-Substituierte Phenolmannichbasen

Im Zusammenhang mit der Umsetzung von 4-Hydroxycumarinen konnte Molho³⁾ zeigen, daß o-aminomethylierte Phenole erst bei hoher Temperatur eine Amineliminierung erleiden. So kam es bei 3stdg. Kochen von **18** bei 125° in Pyridin zu keiner Reaktion, weshalb dieser Autor schließlich gezwungen war, Temperaturen von 180–190° anzuwenden.

Tab. 2: Austauschreaktionen o-substituierter Phenolmannichbasen (K.U. = Keine Umsetzung)

Eingesetztes Phenolamin	A	B	C	D
 18	k.U.	k.U.	kein Austausch nur Lactam ⁴⁾	k.U.
 19	<i>Umsetzung in Ethanol:</i> (90proz. Umsetzung) 6,6 T. Ethylether 23 3,3 T. Alkohol 24		nur Lactam ⁵⁾	k.U.
	<i>Umsetzung in Methanol:</i> (100proz. Umsetzung) 9 T. Methylether 25 1 T. Alkohol 24			
 20	<i>Umsetzung in Ethanol:</i> (100proz. Umsetzung) 6,6 T. Ethylether 23 3,3 T. Alkohol 24		Ergebnisse wie bei A und B	k.U.
	<i>Umsetzung in Isopropyl:</i> (100proz. Umsetzung) 5 T. Isopropylether 26 5 T. Alkohol 24			
 21	<i>Umsetzung in Ethanol:</i> (ca. 30proz. Umsetzung) 7 T. Ethylether 27 3 T. Alkohol 28		Ergebnisse wie bei A und B	k.U.
 22	<i>Umsetzung in Ethanol:</i> nur Ethylether (ca. 30proz. Ausb.) isoliert 29		k.U.	k.U.

Daher ist auch verständlich, weshalb **18** bei unseren Versuchen mit wäßrigem Ethanol überhaupt nicht reagierte. Erst eine Phenyl-Substitution in der Methylengruppe führte unter diesen Bedingungen zu einer Umsetzung.



Besonders gut verlief die Reaktion bei **20** durch den leicht flüchtigen Dimethylaminrest. Bemerkenswert ist dabei der sterische Einfluß des verwendeten Alkohols. Während mit Methanol noch zu 90 % der Methylether **25** entsteht, geht der Etheranteil bei Verwendung von Ethanol auf 66 % und von Isopropanol auf 50 % zurück. In gleichem Maße wie der Etheranteil fällt, steigt der Alkoholanteil.

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

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾ Weitere exp. und spektroskop. Daten s.⁶⁾

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (**1**)

Darstellung analog⁷⁾ mit 6,1 g 2,6-Dimethylphenol, 4,25 g Piperidin und 5,3 g Benzaldehyd (jeweils 0,05 mol). Schmp.: 186° (99proz. Ethanol/Ether) Ausb.: 12,1 g (61 % d. Th.). MS: M⁺ 295. IR (KBr): 3460 cm⁻¹ (OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,5 m (6H, -CH₂-); 2,15 s (6H, -CH₃); 2,28 m (4H, N-CH₂); 4,1 s (1H, >CH-N); 4,4 s (1H, OH, austauschbar); 6,94–7,5 m (7H, arom.). C₂₀H₂₅NO · HClO₄ (395,9) Ber.: C 60,7 H 6,62 N 3,5 Gef.: C 61,0 H 6,59 N 3,6.

1-[(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-benzyl]-dimethylamin (**2**)

Darstellung analog⁷⁾ mit 6,1 g 2,6-Dimethylphenol, 5,3 g Benzaldehyd und 5,6 g 40proz. Dimethylaminlösung (jeweils 0,05 mol). Schmp.: 193° (99proz. Ethanol/Ether) Ausb.: 8,4 g (47 % d. Th.). MS: M⁺ 255. IR (KBr): 3460 cm⁻¹ (OH). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,15 s (12H, -CH₃); 3,9 s (1H, >CH-N); 4,49 s (1H, OH, austauschbar); 6,95–7,5 m (7H, arom.). C₁₇H₂₁NO · HClO₄ (355,8) Ber.: C 57,4 H 6,23 N 3,9 Gef.: C 57,6 H 6,19 N 3,9.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **1**

1,0 g **1** (Base), 1,47 g HgO und 2,54 g Na₂EDTA (= 4 Oxid.-Äquiv.)⁶⁾. Geringe Quecksilberabscheidung und gelbe Färbung nach 1 h. Abgesch. Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.): Ber.: 135 ml 0,1 N-NH₄SCN; Gef.: 21 ml 0,1 N-NH₄SCN (16 % d. Th.).

Basenphase: 80 mg; dc 1. Phenolphase: 710 mg; dc 3 Flecke, davon entspricht einer 2,6-Dimethylphenol. Auf Grund der spektralen Daten konnten die anderen beiden 3 und 4 zugeordnet werden.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2

1,0 g 2 (Base), 1,70 g HgO und 2,94 g Na₂EDTA (= 4 Oxid.-Äquiv.)⁶⁾. Fast keine Hg-Abscheidung. Gelbfärbung nach 1 h. Abgesch. Hg-Menge (ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.): Ber.: 157 ml 0,1 N-NH₄SCN; Gef.: 16 ml 0,1 N-NH₄SCN (10 % d. Th.). Phenolphase: 870 mg, bestehend aus 3 und 4.

Austauschreaktionen von Phenolmannichbasen

In 50proz. Alkohol mit Na₂EDTA-Zusatz (A): 1,0 g Base wird in 50 ml des betreffenden 50proz. Alkohols gelöst. Dazu wird dieselbe Menge Na₂EDTA wie bei einer Dehydrierung mit 4 Oxid.-Äquiv. gegeben. Der Ansatz wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und analog der Dehydrierung^{5,6)} aufgearbeitet.

In 50proz. Alkohol mit Essigsäurezusatz (B): Umsetzung wie unter A, nur daß an Stelle von Na₂EDTA Essigsäure tropfenweise bis ca. pH 4,5 zugegeben wird.

Dehydrierung (C): Durchführung vgl.^{5,6)}

In 99- oder 50proz. Alkohol (D) und (E): Umsetzung wie unter A, jedoch ohne Zusatz.

Umsetzung von 1 und 2 nach A und B in 50proz. Ethanol

Sowohl nach A als auch nach B werden die gleichen Ergebnisse wie bei der Dehydrierung erhalten. Bei den beiden Flecken der Phenolphase (620–740 mg) handelt es sich um 1-Hydroxy-1-phenyl-1[(4-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenyl]-methan (3) und 1-Ethoxy-1-phenyl-1[(4-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenyl]-methan (4) im Verhältnis 3 : 7.

Die Phenolphase kristallisiert, und durch Waschen mit Petrolether kann 3 isoliert werden: Schmp.: 114° (Cyclohexan) Ausb.: 230 mg (ca. 25–30 % d. Th.). MS: M⁺ 228. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,2 s (6H, -CH₃); um 4,8 (2H, OH, sehr breit, aust.); 5,7 s (1H, (Ar)₂CH-); 6,9–7,4 m (7H, arom.). C₁₅H₁₆O₂ (228,3) Ber.: C 78,9 H 7,06 Gef.: C 79,2 H 6,98.

Die Petroletherextrakte werden vom Lösungsmittel befreit. Es resultiert ein Öl, das bei der Destillation thermische Zers. erleidet. Es tritt hierbei wieder das Chinon-Methid auf, das sich dc nachweisen läßt, daneben finden Polymerisationsreaktionen statt. Ausb. an 4: 460 mg (ca. 50 % d. Th.). C₁₇H₂₀O₂ (256,3), MS: M⁺ 256. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,25 t (3H, -CH₃); 2,2 s (6H, -CH₃); 3,5 q (2H, -CH₂-CH₃); 3,7 s (1H, OH, breit, aust.); 5,21 s (1H, (Ar)₂CH-); 6,9–7,4 m (7H, arom.).

Umsetzung von 1 und 2 nach A und B in 50proz. Methanol

In der Phenolphase (ca. 600–700 mg) werden 3 und der Methylether 5 im Verhältnis 1 : 9 erhalten. 3 wird wie oben abgetrennt. Das verbleibende Öl konnte nicht ohne Zers. destilliert werden. C₁₆H₁₈O₂ (242,3), MS: M⁺ 242. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,2 s (6H, -CH₃); 3,38 s (3H, O-CH₃); 4,60 s (1H, OH, aust.); 5,18 s (1H, (Ar)₂CH-); 6,9–7,4 m (7H, arom.).

Umsetzung von 2 nach D und E

DC: zeigt max. 10 % Umsetzung.

Umsetzung von 6 nach A und B in 50proz. Methanol

Phenolphase: DC zwei Hauptprodukte, 4-(α -Hydroxy-methyl)-2,3,5,6-tetramethyl-phenol (**8**) und 4-(α -Methoxy-methyl)-2,3,5,6-tetramethyl-phenol (**7**) im Verhältnis 8 : 2.

7 erhält man rein durch Umkristallisation aus Ether/Petrolether: Schmp.: 98° Ausb.: 300 mg (36 % d. Th.). MS: M^+ 194. NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,1 und 2,3 s (12H, $-CH_3$); 3,41 s (3H, O- CH_3); 4,48 s (2H, Ar- CH_2 -); 5,04 s (1H, OH, aust.). $C_{12}H_{18}O_2$ (194,3) Ber.: C 74,2 H 9,34 Gef.: C 73,9 H 9,56.

Nachweis von **8**: NMR der Phenolphase des aufgearbeiteten Reaktionsansatzes (= Mischspektrum von **7** und **8**) ($CDCl_3$): **8** läßt sich an der Lage des Singulett für die Methylengruppe erkennen. Gegenüber **7** ist dieses Signal durch die benachbarte Hydroxy-Funktion um 0,23 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Umsetzung von 6 nach D

Nach 1 h nur minimale Reaktion.

Umsetzung von 9 nach A und B in 50proz. Ethanol

Nach 1 h etwa 10 % Umsetzung. Aufarbeitung ergab 90 mg Phenolphase, bestehend überwiegend aus 4-(α -Ethoxy-methyl)-2,5-dimethyl-phenol (**10**): Schmp. 110° (Ligroin) Ausb.: 80 mg (8 % d. Th.). MS: M^+ 180. NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,25 t (3H, $-CH_3$); 2,15 und 2,25 s (6H, $-CH_3$); 3,56 q (2H, $-CH_2-CH_3$); 4,4 s (2H, Ar- CH_2); 4,7 s (1H, OH, aust.); 6,48 und 7,0 s (2H, arom.). $C_{11}H_{16}O_2$ (180,2) Ber.: C 73,3 H 8,95 Gef.: C 73,4 H 8,88.

Umsetzung von 11 nach A und B in 50proz. Ethanol

Nach 1 h war max. 5 % Umsetzung erfolgt; **11** konnte fast völlig zurückgewonnen werden.

Umsetzung von 20 nach A und B in 50proz. Methanol

Phenolphase (860 mg): 2 Hauptprodukte; wie bei der Dehydrierung 1-Hydroxy-1-phenyl-1-[(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-methan (**24**) (1 Teil) und Methylether **25** (9 Teile). Durch Destillation läßt sich **25** isolieren: Sdp.: 0,2 110–115°. Ausb.: 540 mg (57 % d. Th.). MS: M^+ 228. NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,2 s (3H, $-CH_3$); 3,45 s (3H, O- CH_3); 5,38 s (1H, (Ar) $_2$ CH-); 6,67–7,45 m (8H, arom. und 1 H, OH, aust.). $C_{15}H_{16}O_2$ (228,3) Ber.: C 78,9 H 7,06 Gef.: C 79,4 H 7,36.

Umsetzung von 20 nach A und B in 50proz. Ethanol

Das Verhältnis des Ethers **23** zum Alkohol **24** beträgt ca. 2 : 1. Isolierung des Ethers durch Destillation: Sdp.: 0,2 115–120°. Ausb.: 490 mg (50 % d. Th.). MS: M^+ 242. NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,3 t (3H, $-CH_3$); 2,2 s (3H, $-CH_3$); 3,55 q (2H, $-CH_2-CH_3$); 5,49 s (1H, (Ar) $_2$ CH-); 6,65–7,4 m (8H, arom.); 8,0 s (1H, OH, aust.). $C_{16}H_{18}O_2$ (242,3) Ber.: C 79,3 H 7,49 Gef.: C 79,5 H 7,13.

Umsetzung von 20 nach A und B in 50proz. Isopropanol

Das Verhältnis des Ethers **26** zum Alkohol **24** beträgt 1 : 1. Isolierung des Isopropylethers **26** durch Destillation: Sdp.: 0,2 130–135°. Ausb.: 260 mg (24 % d. Th.). MS: M^+ 256. NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,24 d (6H, $-CH_3$); 2,19 (3H, $-CH_3$); 3,80 h (1H, $-CH(CH_3)_2$); 5,60 s (1H, (Ar) $_2$ CH-); 6,65–7,4 (8H, arom.) 8,17 s (1H, OH, aust.). $C_{17}H_{20}O_2$ (256,3) Ber.: C 79,7 H 7,86 Gef.: C 79,4 H 8,02.

Nachweis von **24**: Phenolphase der aufgearbeiteten Reaktionsansätze von **20** ergibt ein NMR-Mischspektrum von Ether und **24**. Das Singulett des Methinprotons ist im Alkohol **24** durch die benachbarte Hydroxylgruppe um 0,33–0,38 ppm gegenüber den Ethern zu tieferem Feld verschoben und liegt bei δ = 5,82 ppm.

Umsetzung von **19** nach A und B in 50proz. Ethanol

Gleiche Ergebnisse wie bei der Umsetzung von **20**.

Umsetzung von **21** nach A und B

Nach 1 h ca. 30 % Umsetzung. NMR-Spektrum der Phenolphase zeigt **27** und **28** im Verhältnis 7 : 3. NMR (CDCl₃, Mischspektrum von **27** und **28**): δ (ppm) = 1,38 t (-CH₃); 3,76 q (-CH₂-CH₃); 6,36 s (Methinproton des Ethers); 6,72 (Methinproton des Alkohols); 7,1–7,9 m (aromat. Protonen + OH, aust.).

Umsetzung von **22** nach A und B in 50proz. Ethanol

Nach 1 h Reaktionszeit wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand; Waschen mit wenig kaltem Diethylether und Umkristallisation aus Diethylether: 7-[α -Ethoxy-benzyl]-chinolin-8-ol (**29**): Schmp.: 96°. Ausb.: 210 mg (24 % d. Th.). MS: M⁺ 279. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,3 t (3H, -CH₃); 3,6 q (2H, -CH₂-CH₃); 6,11 s (1H, >CH-); 7,14–7,75 m (8H, aromat. + 1H, OH, aust.); 8,05 dd (1H, aromat., H-4, J_o = 8 Hz, J_m = 1,5 Hz); 8,72 dd (1H, aromat., H-2, J_o = 4 Hz, J_m = 1,5 Hz). C₁₀H₁₇NO₂ (279,3) Ber.: C 77,4 H 6,13 N 5,0 Gef.: C 77,2 H 6,17 N 4,8.

Literatur

20. Mitt.: H. Möhrle und Chr. Miller, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 160 (1983).
- A. O. Fitton und A. Rigby, J. Chem. Soc. 1968, 996.
- D. Molho, Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 1417.
- H. Möhrle und P. Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971).
- H. Möhrle und Chr. Miller, Monatsh. Chem. 105, 1151 (1974).
- Dissertation Chr. Miller, FU Berlin 1975.
- H. Möhrle und Chr. Miller, Pharmazie 33, 500 (1978).

[Ph 568]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 236–239 (1983)

Änderungen der Lanatosid-Gehalte in Digitalis lanata unter Wassermangel

Friedrich Wurst

Institut für Angewandte Botanik, Technische Mikroskopie und Organische Rohstofflehre der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Österreich
Eingegangen am 15. Februar 1982

Die Gehalte an Lanatosid C und Lantosid A in intakten, unter hydroponischen Bedingungen kultivierten Pflanzen zeigen unmittelbar nach Absetzen der Wasserversorgung ein Absinken, in weiterer Folge einen starken Anstieg, welcher über den Wert der frischen, mit Wasser ausreichend versorgten Pflanzen hinausgeht. Die Zunahme kann nicht mit einer Umwandlung sekundärer Glykoside in primäre erklärt werden.