

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 707–712 (1983)

Ringoffene Serotonin-Analoga, 2. Mitt.¹⁾

Synthese von 3-(2-Aminophenyl)-propanamin- und 1-(N-Piperidino)-3-(2-aminophenyl)-3-oxo-propan-Derivaten

Peter Müller und Wilfried Back*

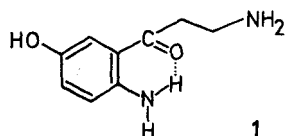
Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz
Eingegangen am 14. Juli 1982

Die Darstellung der Titelverbindungen gelingt via *Mannich*-Reaktion beim Einsatz geeignet substituierter Acetophenone. Die Gewinnung von 2 und seiner Derivate erfordert zusätzlich die nachfolgende durchgreifende Hydrierung der Carbonylgruppe der entsprechenden *Mannich*-basen.

Ring-Opened Analogues of Serotonine, II: Synthesis of 3-(2-Aminophenyl)propanamine and 1-(Piperidin-1-yl)-3-(2-aminophenyl)propan-3-one and Their Derivatives

The synthesis of the title compounds was achieved by *Mannich* reaction of suitably substituted acetophenones. The preparation of 3-(2-aminophenyl)propanamine and its derivatives requires complete hydrogenation of the carbonyl group of the *Mannich* bases.

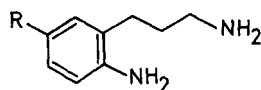
3-(2-Amino-5-hydroxyphenyl)-3-oxo-propanamin (**1**) hat sich als hochwirksamer, spezifisch an den D-Rezeptoren des Serotonins (5-HT) angreifender Agonist erwiesen¹⁾ und kann daher als ringoffenes 5-HT-Analogon angesehen werden. Da **1** aufgrund seiner Struktur vielfältige chemische Abwandlungen erlaubt, schien es sinnvoll, diese zu realisieren und die erhaltenen Substanzen pharmakologisch zu prüfen, da hiervon ein Beitrag zur Vertiefung der Kenntnisse über die Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung bei 5-HT erwartet werden durfte.



Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Abwandlung von **1** Substanzen zu gewinnen, die bei möglichst gleicher Rezeptoraffinität wie **1** oder 5-HT selbst keine intrinsic activity mehr besitzen und sich mithin als kompetitive 5-HT-Antagonisten einfacher Struktur (vgl. hierzu LSD-25, BOL-148 oder Methysergid) erweisen sollten. Folgende chemische Maßnahmen wurden zu diesem Zweck angestrebt:

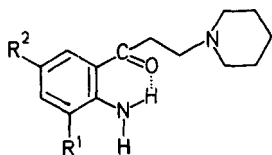
- 1) Vollständige Reduktion der Carbonylgruppe; durch den damit verbundenen Wegfall der intramolekularen H-Brücke entfällt die „quasi“-Ringbildung
- 2) Integration des Seitenkettenstickstoffs in ein alicyclisches Ringsystem; gleichzeitig sollte durch Positionsänderung der Sauerstofffunktion an C-5 gezeigt werden, daß auch bei Antagonisten eben diese Position mitentscheidend für die Rezeptoraffinität ist.

Somit waren folgende Substanzen darzustellen:



2	:	R = H
2a	:	R = OCH ₃
2b	:	R = OH

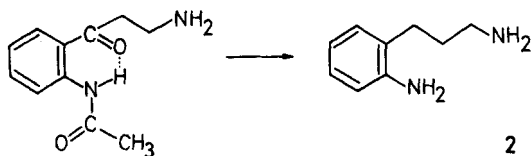
3-(2-Aminophenyl)-propanamine



3	:	R ¹	=	R ²	=	H
3a	:	R ¹	=	H;	=	OCH ₃
3b	:	R ¹	=	H;	=	OH
3c	:	R ²	=	H; R ¹	=	OCH ₃
3d	:	R ²	=	H;	=	OH

1-(N-Piperidino)-3-(2-aminophenyl)-3-oxo-propane

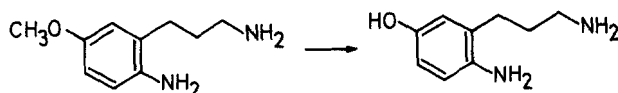
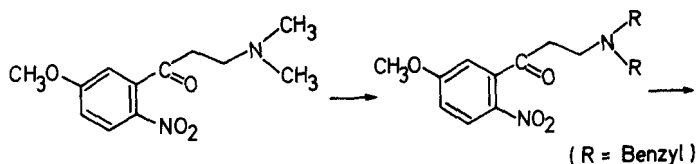
Erwartungsgemäß waren die Synthesen von **2**, **2a** und **2b** problemlos durchführbar. Auf eine bereits früher²⁾ angegebene Möglichkeit zur Gewinnung von **2**, das hiernach lediglich als vermutetes Nebenprodukt einer Reaktion anfiel, wurde nicht zurückgegriffen; es erschien zweckmäßiger, von der primären *Mannichbase* 2-Acetamino-β-amino-propio-phenon³⁾ auszugehen, in der das Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst von **2** bereits vorgebildet ist. Hydrolyse der Amidgruppe und durchgreifende katalytische Hydrierung des Carbonyls der Seitenkette führte in befriedigender Ausbeute zu **2**.



2

Nach dem gleichen Prinzip – Hydrierung einer geeigneten *Keto-Mannichbase* – war auch die Darstellung von **2a** möglich, wobei jedoch nicht von dem nur über eine vielstufige Synthese zugänglichen 2-Acetamino-5-methoxy-β-amino-propio-phenon, sondern von 2-Nitro-5-methoxy-β-dimethylamino-propio-phenon ausgegangen wurde⁴⁾: Letzteres konnte über einen Aminaustausch in das entsprechende Dibenzylamin-Derivat übergeführt werden, und es gelang, ohne daß eine Isolierung und Charakterisierung von Zwischenprodukten erforderlich war, alle Wasserstoff verbrauchenden Syntheseschritte – vollständige Reduktion von Carbonyl- und Nitrogruppe sowie Debenzylierung der Aminogruppe – in zwei Arbeitsschritten durchzuführen. Etherspaltung von **2a** mittels HBr führte in sehr guter Ausbeute zu **2b**. Den gesamten Reaktionsablauf zeigt folgendes Schema: (Seite 709 oben)

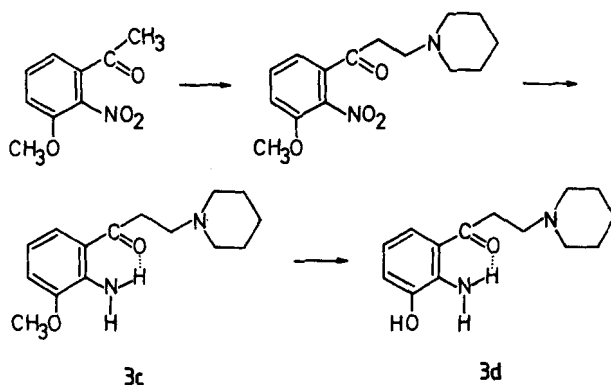
Ebenfalls ohne nennenswerte Schwierigkeiten konnte via *Mannich-Reaktion* die Darstellung der gesuchten Substanzen **3–3d** verwirklicht werden. Zur Vermeidung einer unerwünschten Bildung von Acrylophenon-Derivaten, welche beim Einsatz von Nitro-acetophenonen bei der *Mannich-Reaktion* zu beobachten ist⁴⁾⁵⁾, wurde auf eine schon



2a

2b

früher⁴⁾ angegebene Variante der *Mannich*-Reaktion zurückgegriffen, durch welche die Acrylophenonbildung wirksam unterdrückt werden kann. Das nachfolgende Schema zeigt den Syntheseverlauf am Beispiel von **3c** und **3d**:



3c

3d

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der z. T. hochwirksamen Substanzen wird an anderer Stelle⁸⁾ berichtet.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Büchi Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

3-(2-Amino-phenyl)-propanamin-dihydrochlorid

500 mg (2 mmol) 2-Acetamino- β -amino-propiofenon-HCl⁴⁾ werden in 20 ml 10proz. HCl 20 min unter Rückfluß gekocht. Nach möglichst weitgehendem Einengen i. Vak. bei 80° nimmt man den Rückstand mit 20 ml absol. Methanol auf und leitet so viel trockenes HCl ein, bis nach Benetzen von feuchtem Indikatorpapier ca. pH 1 angezeigt wird. Nach Zugabe von 150 mg Pd-Aktivkohle (10 %) hydriert man unter Normaldruck; die ber. Wasserstoffmenge (92 ml) ist nach ca. 24 h aufgenommen. Nach dem Filtrieren der Lösung und Einengen i. Vak. setzt nach Zugabe von wenig absol. Ethanol spontane Kristallisation ein. Das Kristallisat wird aus absol. Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 44 % d.

Th.; Schmp.: 227° (Lit.²⁾: 228–230°); $C_9H_{14}N_2 \cdot 2HCl$ (223,0) Ber.: C 48,4 H 7,17 N 12,6; Gef.: C 48,5 H 7,28 N 12,7.

3-(2-Amino-5-methoxy-phenyl)-propanamin-hydrochlorid (**2a**)

Eine Lösung von 4,33 g (0,015 mol) 2-Nitro-5-methoxy- β -dimethylamino-propiofenon-HCl⁴⁾ und 5,9 g (0,03 mol) Dibenzylamin in 15 ml absol. Ethanol/45 ml Triethylamin wird 3 h unter Rückfluß gekocht. Sodann engt man die Lösung, ohne auf eine frühzeitig einsetzende Kristallisation zu achten, i. Vak. auf ca. 40 ml ein, setzt 40 ml 10proz. Sodalösung zu und extrahiert 3 x mit jeweils 100 ml Ether. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen und über Na-sulfat getrocknet. Anschließend zieht man den Ether bei 30° i. Vak. ab, nimmt den Rückstand mit wenig absol. Ether wieder auf und fügt Petrolether bis zur beginnenden Kristallisation zu. Nach Absaugen und Trocknen wird das Kristallisat erneut in absol. Ether gelöst und in die Lösung trockenes HCl eingeleitet, wobei 2-Nitro-5-methoxy- β -dibenzylamino-propiofenon-HCl analysenrein anfällt. Ausb.: 79 % d. Th.; Schmp.: 178° (Zers.), $C_{24}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$ (440,5) Ber.: C 65,4 H 5,68 N 6,4; Gef.: C 65,5 H 5,73 N 6,2.

4,4 g (0,01 mol) dieser Verbindung werden in 80 ml absol. Methanol suspendiert und nach Zugabe von 3 ml Eisessig sowie 400 mg Pd-Aktivkohle (10 %) unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 1120 ml Wasserstoff wird filtriert und das Filtrat i. Vak. bei 60° stark eingengt. Den Rückstand nimmt man in 30 ml absol. Ethanol auf und engt erneut i. Vak. stark ein. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Operation wird 30 ml absol. Methanol zugesetzt und in die Lösung so viel trockenes HCl eingeleitet, bis feuchtes Indikatorpapier nach Benetzen ca. pH 2 anzeigt. Sodann hydriert man nach Zugabe von 300 mg Pd-Aktivkohle (10 %) unter Normaldruck, filtriert nach Aufnahme von 448 ml Wasserstoff vom Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel bei 50° i. Vak.. Der Rückstand wird in 20 ml heißem absol. Ethanol gelöst; beim Erkalten fällt **2a** analysenrein an. Ausb.: 42 % d. Th.; 217°; $C_{10}H_{16}N_2O \cdot HCl$ (216,5); Ber.: C 55,4 H 7,85 N 12,9; Gef.: C 55,3 H 7,81 N 13,0.

3-(2-Amino-5-hydroxy-phenyl)-propanamin-hydrobromid (**2b**)

1,1 g (5 mmol) **2a** werden in 10 ml HBr/Eisessig (33 %) 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren der Lösung über wenig Aktivkohle wird bei Raumtemp. i. Vak. möglichst weit eingengt, sodann 20 ml absol. Methanol zugesetzt und das Lösungsmittel erneut i. Vak. abgezogen. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Operation nimmt man den Rückstand mit 10 ml heißem absol. Ethanol auf, läßt nach Abkühlen auf Raumtemp. ca. 5 h bei –10° stehen und kristallisiert abschließend aus absol. Ethanol um. Ausb.: 73 % d. Th.; Schmp.: 192° (Zers.) $C_9H_{14}N_2O \cdot HBr$ (247,0) Ber.: C 43,7 H 6,07 N 11,3; Gef.: C 43,9 H 6,19 N 11,2.

Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung der

1-(N-Piperidino)-3-(2-amino-phenyl)-3-oxo-propan-hydrochloride **3** bis **3d**

Als Ausgangsstoffe erforderliche 2-Nitro-acetophenone:

2-Nitro-5-methoxy-acetophenon⁶⁾

2-Nitro-5-benzyloxy-acetophenon⁴⁾

2-Nitro-3-methoxy-acetophenon

Man löst 8 g (0,044 mol) 2-Nitro-3-hydroxy-acetophenon⁷⁾ in 31 ml 10proz. KOH-Lösung, tropft 10 ml Dimethylsulfat zu und rührt das Gemisch 30 min bei Raumtemp. Anschließend wird der Ansatz 30

min auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Abkühlen viermal mit jeweils 50 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen so lange mit 10proz. NaOH-Lösung extrahiert, bis die wäßr. Phase farblos bleibt. Die über Na-sulfat getrocknete org. Phase wird i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb.: 76 % d. Th.; Schmp.: 129°; $C_9H_9NO_4$ (195); Ber.: C 55,4 H 4,62 N 7,2; Gef.: C 55,4 H 4,70 N 7,1.

1-(N-Piperidino)-3-(2-nitro-phenyl)-3-oxo-propan-hydrochloride

3 g (0,025 mol) Piperidin-HCl werden in 1,9 g (0,025 mol) Formaldehyd-Lösung (40 %) eingetragen; nach Zusatz von 1,5 ml Wasser erhält man eine klare Lösung, die nach 0,5 h Stehenlassen mit 23 ml Acetanhydrid versetzt wird. Die Mischung erwärmt man sodann vorsichtig unter ständigem Rühren, bis sie spontan klar wird; nach wenigen sec beginnt sie kurz zu siedern. Nach Abklingen des Siedevorganges fügt man 0,025 mol des betreffenden 2-Nitro-acetophenons zu und erwärmt die Lösung 0,5 h auf dem Wasserbad. Bei 60° wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit dem in Tab. 1 angegebenen Lösungsmittel aufgenommen. Aufarbeitung wie üblich.

Tab. 1: Ausbeuten und analytische Daten der 1-(N-Piperidino)-3-(2-nitro-phenyl)-3-oxo-propan-hydrochloride

Verbindung (Lösungsm. gem. AAV)	Ausb. %	Schmp. ^o	Summenf. (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
				C	H	N
2-Nitro- (Aceton/Isopropanol 1 : 3, 3 h)	66	181	$C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ (298,5)	56,3	6,36	9,4
				56,1	6,45	9,3
2-Nitro-3-methoxy- (Isopropanol, 4 h)	64	171	$C_{15}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$ (328,5)	54,8	6,39	8,5
				55,0	6,44	8,6
2-Nitro-5-methoxy- (Aceton, 3 h)	39	138	$C_{15}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$ (328,5)	54,8	6,39	8,5
				54,7	6,31	8,7
2-Nitro-5-benzyloxy- (Essigester/Ether 1 : 1)	73	147	$C_{21}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$ (404,5)	62,3	6,18	6,9
				62,4	6,22	6,8

1-(N-Piperidino)-3-(2-amino-phenyl)-3-oxo-propan-hydrochlorid (3)

3 g (0,01 mol) 1-(N-Piperidino)-3-(2-nitro-phenyl)-3-oxo-propan-HCl werden in 100 ml absol. Methanol gelöst, 300 mg Pd-Aktivkohle (10 %) sowie 2 ml Eisessig zugesetzt und unter Normaldruck bis zur Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge (672 ml) hydriert. Danach gibt man 100 ml heißes Methanol zu, um das teilweise ausgefallene Reduktionsprodukt wieder in Lösung zu bringen, filtriert vom Katalysator ab und engt i. Vak. auf ca. 200 ml ein. Nach Abkühlung und mehrstdg. Stehenlassen aufarbeiten.

1-(N-Piperidino)-3-(2-amino-5-methoxy-phenyl)-3-oxo-propan-hydrochlorid (3a)

Ausgehend von der entsprechenden 2-Nitro-Verbindung (Tab. 1) analog **3**, jedoch kein Lösungsmittelzusatz nach Hydrierung. Filtrat i. Vak. bei ca. 40° auf ca. 10 ml einengen, 20 ml absol. Ethanol zufügen und 2 h bei Raumtemp., anschließend 2 h im Kühlschrank stehenlassen. Übliche Aufarbeitung.

1-(N-Piperidino)-3-(2-amino-3-methoxy-phenyl)-3-oxo-propan-hydrochlorid (3c)

Analog **3a**. In Filtrat zunächst trockenes HCl einleiten, i. Vak. auf ca. 10 ml einengen und 40 ml absol. Ethanol zusetzen. Nach mehrstdg. Stehenlassen aufarbeiten.

1-(N-Piperidino)-3-(2-amino-5-hydroxy-phenyl)-3-oxo-propan-hydrochlorid (3b)

Aus 1 g (2,5 mmol) 1-(N-Piperidino)-3-(2-nitro-5-benzyloxy-phenyl)-3-oxo-propan-HCl (Tab. 2), gelöst in 100 ml Methanol analog **3c**; Wasserstoffaufnahme 224 ml. Filtrat möglichst weitgehend einengen, Rückstand mit 20 ml Isopropanol aufnehmen und zur Kristallisation langsam Ether zusetzen. Übliche Aufarbeitung.

1-(N-Piperidino)-3-(2-amino-3-hydroxy-phenyl)-3-oxo-propan-hydrobromid (3d)

Aus 1,7 g (5 mmol) **3c** analog **2b**. Rückstand mit 20 ml absol. Ethanol aufnehmen, Lösung 3 h bei Raumtemp. und anschließend 5 h bei -10° stehenlassen. 2 × aus absol. Ethanol umkristallisieren.

Tab. 2: Ausbeuten und analytische Daten der Verbindungen **3** bis **3d**

Verbindung	Ausb. %	Schmp.°	Summenf. (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
				C	H	N
3	70	214 (Zers.)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O · CH ₃ OH · HCl (300,5)	59,9	7,98	9,3
				59,8	7,78	9,5
3a	64	156	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ · CH ₃ OH · HCl (330,5)	58,1	8,17	8,5
				58,2	8,21	8,6
3b	75	208 (Zers.)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ · 2HCl (321)	52,3	6,85	8,7
				52,1	7,07	8,5
3c	76	187	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ · 2HCl (335)	53,7	7,16	8,4
				54,0	7,33	8,6
3d	73	207	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HBr (329)	51,1	6,38	8,5
				50,9	6,51	8,4

Literatur

** Teilergebnisse der Dissertation P. Müller, Mainz 1982.

1. Mitt.: W. Back, *Arzneim. Forsch.* **33**, 515 (1983).
2. S. J. Kanewska, *J. Prakt. Chem.* **124**, 33 (1929).
3. W. Back, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **305**, 448 (1972).
4. W. Back, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **303**, 465 (1970); **303**, 491 (1970); **304**, 27 (1971).
5. F. Hunziker et al., *Pharm. Acta Helv.* **38**, 539 (1963).
6. K. Makino und H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4994 (1954).
7. A. Butenandt, G. Hellmann und R. Beckmann, *Chem. Ber.* **90**, 1120 (1957).
8. 3. Mitt.: P. Müller und W. Back, *Arzneim. Forsch.*, im Druck.