

Die Methylhydrazon-Funktion als Nachbargruppe bei Amindehydrierungen

Hans Möhrle* und Peter Schillings

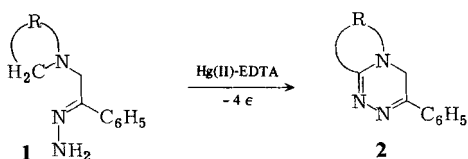
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1
Eingegangen am 15. April 1986

Methylhydrazone von α -Aminoketonen mit cyclischem Aminanteil ergeben mit Quecksilber(II)-EDTA unter 4-Elektronenentzug und Nachbargruppenbeteiligung die entsprechenden Lactame. Diese können bei Einwirkung von Perchlorsäure entweder zu 1,2,4-Triaziniumsalzen cyclisieren oder zu Ketolactamen hydrolysieren.

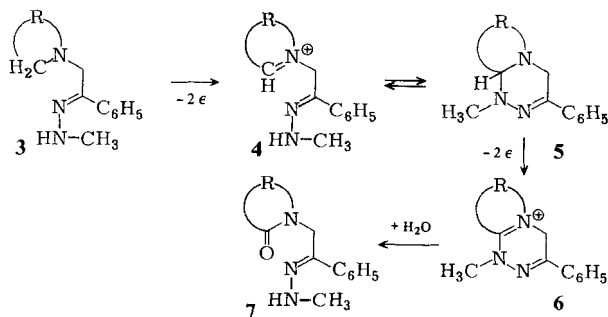
Methylhydrazone Function as a Neighbouring Group in Amine Dehydrogenations

Methylhydrazones of α -aminoketones containing a cyclic amine part react with mercury EDTA under four-electron withdrawal and neighbouring group participation to yield the corresponding lactams. With perchloric acid these may cyclize to 1,2,4-triazinium salts or hydrolyse to ketolactams.

Vor einiger Zeit konnten wir nachweisen, daß cyclische α -Aminohydrazone vom Typ 1 bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung eine Reaktionsbeteiligung der Hydrazonfunktion zeigen und unter 4-Elektronenentzug schließlich kondensierte Dihydro-1,2,4-triazine 2 ergeben¹⁾.

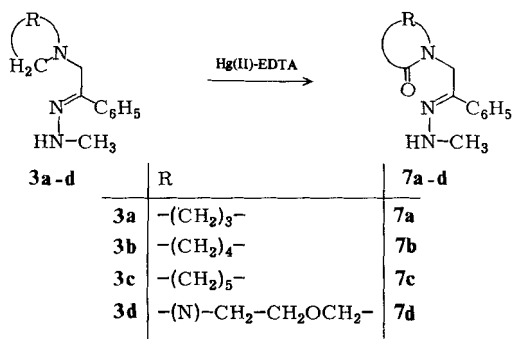


Es stellte sich deshalb die Frage, ob auch entspr. Methylhydrazone 3 einen Nachbargruppeneffekt ausüben können, obwohl bei einer doppelten Dehydrierung die Stabilisierung des Produkts 6 mit Erhalt der Anellierung unter den Reaktionsbedingungen nach bisherigen Erfahrungen nicht zu erwarten war.



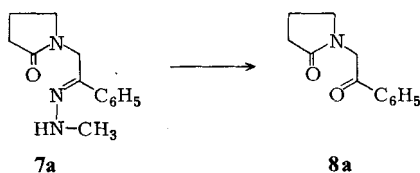
Vielmehr sollte in diesem Fall unter hydrolytischer Spaltung des Dihydrotriaziniumions **6** das offenkettige Methylhydrazonlactam **7** entstehen.

Zur Prüfung dieser These wurden die Methylhydrazone **3a–d** dargestellt und **3a–c** als Öle, **3d** als kristalline Substanz rein erhalten.

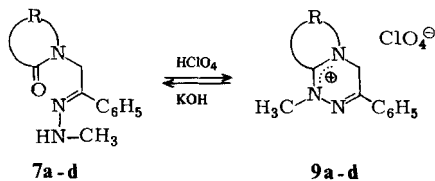


Die Umsetzungen von **3a–d** mit Quecksilber(II)-EDTA führten jeweils zu den entspr. Lactamen **7a–d**, die ölige Beschaffenheit aufwiesen und sich im Laufe der Zeit veränderten.

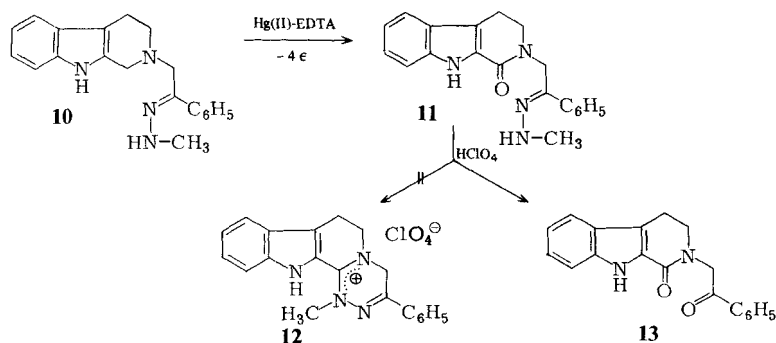
Bei **7a** wurde diese Zersetzung mit HPLC verfolgt, wobei sich innerhalb einer Woche die Verbindung quantitativ ins Ketolactam **8a** umgewandelt hatte, wie durch Vergleich mit authentischer Substanz bewiesen wurde.



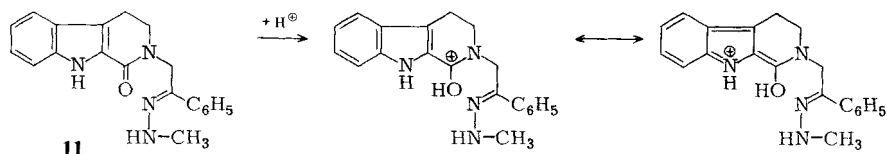
Der Versuch die öligen Lactame **7a–d** als Salze zu stabilisieren, führte überraschenderweise nicht zu Hydrazonsalzen, sondern unter Dehydratisierung und Cyclisierung zu den Dihydrotriaziniumperchloraten **9a–d**.



Durch Alkalilaugen konnten aus den Salzen **9a–d** die Lactame **7a–d** regeneriert und mit Chloroform extrahiert werden.



Wie die Methylhydrazone **3a-d** ergab das Methylhydrazon mit α -ständigem β -Tetrahydrocarbolinrest **10** bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung zwar auch das Lactam **11**, das aber in diesem Fall kristallin und stabil war. Bei der Behandlung von **11** mit Perchlorsäure kam es indessen – im Gegensatz zum Verhalten von **7a-d** – nicht zur Cyclodehydratisierung zu **12**, sondern es trat ausschließlich Hydrolyse zum Keton **13** ein.



Offensichtlich erfolgt der erwartete nucleophile Angriff des Methylhydrazonrestes am C-1 des β -Carbolinanteils nicht, weil die bei der Protonierung auftretende positive Ladung durch Einbeziehung des aromatischen Systems besser delokalisiert werden kann als bei den Verbindungen **7a-d**. Der dadurch verminderten Cyclisierungstendenz läuft deshalb die Hydrolyse zum Keton **13** den Rang ab.

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

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.²⁾ Weitere exp. und spektroskopische Daten s.³⁾

Darstellung der α -Aminoacetophenon-N-methylhydrazone

Mit Methylhydrazin in Analogie zu⁴⁾. Bei festem Rohprodukt wurde anschließend umkristallisiert, bei öligem in Toluol aufgenommen und über eine 15 cm lange Säule von basischem Al_2O_3 gereinigt. Elutionsmittel: Toluol.

N-Methyl-2-pyrrolidino-acetophenonhydrazon (**3a**)

Hellgelbes Öl mit $n_D^{20} = 1,413$. Ausb. 68 %. – IR (CHCl_3): 3200 br., 2960 br., 2880, 2800, 1580, 1490, 1450, 1295, 1150, 1125, 1030 cm^{-1} . – MS (45°): m/z (rel. Int./%) = 218 ($M^+ + 1$; 4), 217 (M^+ ; 30), 187

(57), 104 (18), 103 (58), 84 (100), 77 (24), 70 (24), 55 (18), 42 (37). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 7,7–7,5 (m, 2H, Ph-o-Protonen); 7,35–7,0 (m, 4H, 3 arom. H und =N-NH-R[aust.]); 3,55 (s, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-C-Ph}$); 2,95 (s, 3H, -CH_3); 2,65–2,2 (m, 4H, $\text{>N-CH}_2\text{-}$); 1,9–1,5 (m, 4H, $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$). – $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (217,3) Ber. C 71,9 H 8,81 N 19,3 Gef. C 71,8 H 8,82 N 19,2.

***N*-Methyl-2-piperidino-acetophenonhydrazon (3b)**

Hellgelbes Öl mit $n_D^{20} = 1,568$. Ausb. 66 %. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (231,3) Ber. C 72,7 H 9,08 N 18,2 Gef. C 72,9 H 9,14 N 18,0.

***2*-(Hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)-*N*-methyl-acetophenonhydrazon (3c)**

Hellgelbes Öl mit $n_D^{20} = 1,432$. Ausb. 51 %. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3$ (245,4) Ber. C 73,4 H 9,45 N 17,1 Gef. C 73,2 H 9,35 N 17,2.

***N*-Methyl-2-morpholino-acetophenonhydrazon (3d)**

Nach Abtrennung der Verunreinigungen durch Elution über eine basische Al_2O_3 -Säule kristallisiert **3d** im Exsikkator aus. Umkristallisation aus Hexan, farblose Kristalle, Schmp. 49°. Ausb.: 62 %. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (219,3) Ber. C 65,7 H 7,81 N 19,2 Gef. C 65,6 H 7,78 N 19,3.

***2*-(1,2,3,4-Tetrahydro-9*H*-pyridol[3,4-*b*]indol-2-yl)-*N*-methyl-acetophenonhydrazon (10)**

Umkristallisation aus Ethanol/Ether. Schmp.: 156°. Ausb.: 67 %. – IR (KBr): 3400, 3200 br., 3020, 2880, 2800, 1620, 1580, 1450, 1400, 1330, 1310, 1240, 1160, 1120, 980, 750 br., 700 cm^{-1} . – MS (150°): m/z (rel. Int./%) = 318 (M^{+} ; 1,3), 171 (30), 143 (100), 103 (53), 77 (33), 42 (30). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 10,83 (s, br., 1H, Ind-N-H, aust.); 7,8–7,6 (m, 3H, Ph-o-Protonen und =N-NH-R[aust.]); 7,5–6,9 (m, 7H, arom. H); 3,81 (s, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-C-Ph}$); 3,69 (s, 2H, C-1- H_2); 2,97 (d, 3H, -CH_3 , koppelt mit $\text{-NH-|J|} \approx 4\text{ Hz}$); 2,79 („s“, br., 4H, C-3- H_2 u. C-4- H_2). – $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4$ (318,4) Ber. C 75,4 H 6,96 N 17,6 Gef. C 75,7 H 7,15 N 17,8.

***Hg* (II)-EDTA-Dehydrierung der α -Aminoacetophenon-*N*-methylhydrazone**

Die Dehydrierungen wurden nach⁵⁾, die Aufarbeitungen entspr.¹⁾ durchgeführt.

***1*-(2-Methylhydrazono-2-phenylethyl)-pyrrolidin-2-on (7a)**

1 g **3a** wird mit 4 Ox. Äquiv. (1,98 g HgO /3,7 g Na_2EDTA) dehydriert. Nach Aufarbeitung erhält man als Rohprodukt ein Öl, das sofort vermessen wird. Ausb.: 49 %. Hg-Abscheidung: 58 % d. Th., bez. auf 4 Ox. Äquiv. – IR (CHCl_3): 3280 br., 3000, 2880, 1670, 1490, 1440, 1260, 1150, 1080, 965 cm^{-1} . – MS (35°): m/z (rel. Int./%) = 232 ($\text{M}^{+} + 1$; 1,3), 231 (M^{+} ; 7,5), 118 (5), 87 (10), 85 (64), 83 (100). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6): δ (ppm) = 7,7–7,5 (m, 2H, Ph-o-Protonen); 7,4–7,1 (m, 3H, arom. H); 6,90 (q, 1H, -NH-R , aust. $|J_{\text{ab}}| = 4,2\text{ Hz}$); 4,31 (s, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-C-Ph}$); 3,25–3,05 („t“, 2H, C-5- H_2); 2,97 (d, 3H, NH-CH_3 , nach Aust. s); 2,35–2,05 (m, 2H, C-3- H_2); 2,0–1,65 (m, 2H, C-4- H_2). – $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (231,3) Ber. C 67,1 H 7,40 N 18,2 Gef. C 67,0 H 7,59 N 17,9.

***1*-(2-Methylhydrazono-2-phenylethyl)-piperidin-2-on (7b)**

1 g **3b** wird mit 4 Ox. Äquiv. (1,85 g HgO /3,2 g Na_2EDTA) dehydriert. Nach Aufarbeitung erhält man als Rohprodukt ein braunes Öl, das sofort vermessen wurde. Ausb.: 75 %. Hg-Abscheidung: 87 % d. Th., bez. auf 4 Ox. Äquiv. – IR (CHCl_3): 3260, 3000, 2960, 2880, 2880, 2800, 1620 br., 1500, 1450, 1360, 1180, 1000, 970 cm^{-1} . – MS (50°): m/z (rel. Int./%) = 246 ($\text{M}^{+} + 1$; 7), 245 (M^{+} ; 40), 215 (36), 104 (26), 103 (64), 84 (40), 83 (100), 77 (36), 55 (38). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 7,68–7,47 (m, 2H, Ph-o-

Protonen); 7,45–7,12 (m, 3H, arom. H); 7,04 (q, 1H, $-\text{NH}-\text{R}$, aust. $|\text{J}_{\text{abl}}| = 4,3 \text{ Hz}$); 4,5 (s, 2H, $\text{>N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{Ph}$); 3,05 (m, 2H, C-6- H_2); 2,95 (d, 3H, $\text{NH}-\text{CH}_3$, nach Aust. s); 2,35–2,08 (m, 2H, C-3- H_2); 1,75–1,39 (m, 4H, C-4- H_2 und C-5- H_2). – $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (245,3) Ber. C 68,6 H 7,80 N 17,1 Gef. C 68,3 H 7,57 N 17,3.

1-(2-Methylhydrazono-2-phenylethyl)-hexahydro-1H-azepin-2-on (7c)

1 g **3c** wird mit 4 Ox. Äquiv. (1,87 HgO/3,5 g Na_2EDTA) dehydriert. Nach Aufarbeitung wurde das braune Öl (Ausb.: 71 %) in Ethanol aufgenommen und mit Perchlorsäure sofort zu **9c** umgesetzt. Hg-Abscheidung: 80 % d. Th., bez. auf 4 Ox. Äquiv.

4-(2-Methylhydrazono-2-phenylethyl)-morpholin-3-on (7d)

1 g **3d** wird 2 h mit 4 Ox. Äquiv. (1,85 g HgO/3,5 g Na_2EDTA) dehydriert. Nach Aufarbeitung wurde das braune Öl (Ausb.: 35 %) in Ethanol aufgenommen und mit HClO_4 sofort zu **9d** umgesetzt. Hg-Abscheidung: 40 % d. Th., bez. auf 4 Ox. Äquiv.

1-Phenacyl-pyrrolidin-2-on (8a)

Darstellung nach⁶⁾. Schmp.: 77° ($\text{CHCl}_3/\text{Ether}$), Lit.⁶⁾: 78–79°. Ausb.: 70 %.

Nachweis der Zersetzung von 7a zu 8a mittels HPLC

HPLC: Säule Zorbax Sil (Kieselgel 10 μm), Säulenlänge 250 mm Säulendurchmesser 4,6 mm, Flow: 1 ml/min. UV-Detection: 430 nm (**7a**), 244 nm (**8a**). Mobile Phase: 75 % Hexan, 25 % (95,5 % CH_2Cl_2 , 4 % MeOH, 0,5 % NH_3). t_R **7a**: 6,16; t_R **8a**: 8,67.

4,6,7,8-Tetrahydro-1-methyl-3-phenyl-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triaziniumperchlorat (9a)

300 mg **7a** werden in Ethanol aufgenommen und mit HClO_4 versetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 181° (Ethanol). Ausb.: 80 %. – IR (KBr): 3070–2860 br., 1665, 1615, 1530 br., 1385, 1310, 1100 br., 790, 705 cm^{-1} . – MS (210°): m/z (rel. Int./%) = 228 ($\text{M}^+ + 14$; 6), 227 (42), 226 (42), 214 (M^+ ; 8), 104 (34), 103 (100), 77 (48), 76 (48), 68 (56), 51 (40). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7,89–7,65 (m, 2H, Ph-o-Protonen); 7,6–7,46 (m, 3H, arom. H); 4,66 (s, 2H, C-4- H_2); 3,85–3,62 („t“, 2H, C-6- H_2); 3,5 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,25–3,0 („t“, 2H, C-8- H_2); 2,35–1,8 (m, 2H, C-7- H_2). – $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3 \cdot \text{ClO}_4$ (313,7) Ber. C 49,8 H 5,14 N 13,4 Gef. C 50,0 H 5,18 N 13,4.

6,7,8,9-Tetrahydro-1-methyl-3-phenyl-4H-pyrido[2,1-c][1,2,4]triaziniumperchlorat (9b)

500 mg **7a** werden in Ethanol aufgenommen und mit HClO_4 versetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 172° (Ethanol). Ausb.: 85 %. – IR (KBr): 2960–2850 br., 1650, 1630, 1495, 1450, 1390, 1325, 1100 br., 960, 775, 700 cm^{-1} . – MS (240°): m/z (rel. Int./%) = 242 ($\text{M}^+ + 14$; 8), 241 (56), 240 (26), 228 (M^+ ; 15), 123 (35), 110 (43), 103 (68), 83 (46), 77 (53), 68 (100), 55 (74), 51 (52). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7,91–7,46 (m, 5H, arom. H); 4,56 (s, 2H, C-4- H_2); 3,58 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,58–3,27 (m, br., 2H, C-6- H_2 , überlagert); 3,0–2,7 (m, br., 2H, C-9- H_2); 1,96–1,75 (m, 4H, C-7- H_2 und C-8- H_2). – $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3 \cdot \text{ClO}_4$ (327,7) Ber. C 51,2 H 5,54 N 12,8 Gef. C 51,2 H 5,45 N 12,7.

4,6,7,8,9,10-Hexahydro-1-methyl-3-phenyl-azepino[2,1-c][1,2,4]triaziniumperchlorat (9c)

750 mg **7c** werden in Ethanol aufgenommen und mit HClO_4 versetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 150° (Ethanol). Ausb.: 86 %. – IR (KBr): 2940–2850 br., 1640, 1620, 1500, 1390, 1100 br., 770, 690 cm^{-1} . – MS (200°): m/z (rel. Int./%) = 256 ($\text{M}^+ + 14$; 9), 255 (52), 242 (M^+ ; 3), 132 (26), 104 (26), 98 (26), 96 (55), 77 (26), 69 (30), 68 (100). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7,9–7,4 (m, 5H, arom. H); 4,69 (s, 2H,

C-4-H₂); 3,9–3,6 (m, br., 2H, C-6-H₂); 3,7 (s, 3H, -CH₃); 3,2–2,7 (m, br., 2H, C-10-H₂); 1,75 („s“ br., 6H, C-7-H₂, C-8-H₂, C-9-H₂). – C₁₅H₂₀N₃ · ClO₄ (341,7) Ber. C 52,7 H 5,90 N 12,3 Gef. C 52,5 H 6,14 N 12,2.

4,6,7,9-Tetrahydro-1-methyl-3-phenyl-[1,4]oxazino[4,3-c][1,2,4]triaziniumperchlorat (9d)

370 mg **7d** werden in Ethanol aufgenommen und mit HClO₄ versetzt. Farblose Kristalle vom Schmp. 180° (Ethanol). Ausb.: 85 %. – IR (KBr): 3000–2860 br., 1660, 1630, 1510, 1450, 1360, 1100 br., 780, 700 cm⁻¹. – MS (220°): m/z (rel. Int./%) = 243 (M⁺ + 14; 8), 230 (9), 229 (M⁺; 5), 227 (43), 226 (34), 105 (46), 103 (100), 77 (60), 51 (34). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,85–7,4 (m, 5H, arom. H); 4,85 (s, 2H, C-9-H₂); 4,60 (s, 2H, C-4-H₂); 4,08–3,95 („t“, 2H, C-7-H₂ oder C-6-H₂); 3,61–3,49 („t“, 2H, C-6-H₂ oder C-7-H₂); 3,28 (s, 3H, -CH₃). – C₁₃H₁₆N₃O · ClO₄ (329,7) Ber. C 47,4 H 4,89 N 12,7 Gef. C 47,3 H 4,82 N 12,4.

1,2,3,4-Tetrahydro-2(2-methylhydrazono-2-phenylethyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (11)

1 g **10** wird mit 4 Ox. Äquiv. (1,34 g HgO/2,4 g Na₂EDTA) dehydriert. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 198°. Ausb.: 60 %. Hg-Abscheidung: 76 % d. Th., ber. auf 4 Ox. Äquiv. – IR (KBr): 3230 br., 2940 br., 1630, 1610, 1550, 1490, 1440, 1330, 1250, 1200, 1145, 750, 690 cm⁻¹. – MS (200°): m/z (rel. Int./%) = 333 (M⁺ + 1; 6), 332 (M⁺; 22), 186 (44), 170 (37), 157 (55), 143 (83), 133 (39), 129 (95), 115 (36), 103 (100), 77 (83). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11,67 (s, 1H, Ind-N-H, aust.); 7,73–6,91 (m, 10H, 9 arom. H und = N-NH-R[aust.]); 4,69 (s, 2H, >N-CH₂-C-Ph); 3,54–3,37 („t“, 2H, C-3-H₂); 2,98 (d, 3H, -NH-CH₃, koppelt mit -NH- |J| = 4,2 Hz); 2,96–2,69 („t“, 2H, C-4-H₂). – C₂₀H₂₀N₄O (332,3) Ber. C 72,3 H 6,01 N 16,9 Gef. C 72,4 H 6,33 N 16,7.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-phenacyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (13)

1) Nach Lösen von 500 mg **11** in Ethanol/Aceton kristallisiert **13** über Nacht aus. Farblose Kristalle vom Schmp. 203°. Ausb.: 75 %.

2) Nach HClO₄-Zusatz zu einer ethanolischen Lsg. von **11**, farblose Kristalle von **13** über Nacht. Ausb.: 68 %. – IR (KBr): 3200 br., 2920, 1690, 1640 br., 1550, 1510, 1440, 1330, 1225, 700 cm⁻¹. – MS (170°): m/z (rel. Int./%) = 304 (M⁺; 4), 200 (13), 199 (100), 184 (17), 144 (23), 77 (29). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,61 (s, br., 1H, Ind-NH, aust.); 8,11–7,05 (m, 9H, arom. H); 5,08 (s, 2H, >N-CH₂-C-Ph); 3,87–3,70 („t“, 2H, C-3-H₂); 3,13–2,96 („t“, 2H, C-4-H₂). – C₁₉H₁₆N₂O₂ (304,3) Ber. C 75,0 H 5,30 N 9,2 Gef. C 75,1 H 5,27 N 9,2.

Literatur

- 1 H. Möhrle und P. Schillings, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 198 (1987).
- 2 H. Möhrle und P. Schillings, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1043 (1986).
- 3 Dissertation P. Schillings, Universität Düsseldorf 1984.
- 4 U. Wolf, W. Sucrow und H. J. Vetter, Z. Naturforsch. 34b, 102 (1979).
- 5 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969).
- 6 H. Möhrle und R. Engelsing, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 325 (1973).