

P. Nickel und E. Fink

Gegen Malaria wirksame 6-Aminoquinoline^{1) 2)}

III. Mitt.: 1.2.3.4-Tetrahydro-6-aminochinoline

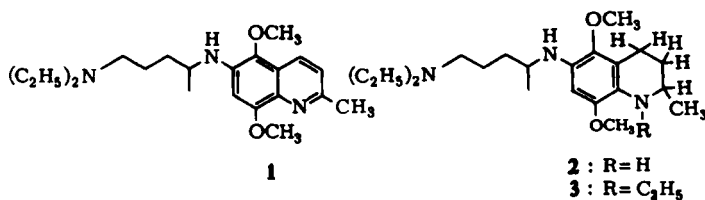
Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
(Eingegangen am 13. Juli 1971)

Von dem bekannten, gegen Malaria wirksamen 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin **1** (B 505) wurde das 1.2.3.4-Tetrahydroderivat **2**, sowie das 1-Äthyl-1.2.3.4-tetrahydroderivat **3** hergestellt, um den Einfluß der Hydrierung auf Malariawirksamkeit und Toxizität der 6-Aminoquinoline zu untersuchen.

Antimalarial 6-Aminoquinolines. Part III^{1) 2)}

The 1.2.3.4-tetrahydroderivative **2** and the 1-ethyl-1.2.3.4-tetrahydroderivative **3** of the known antimalarial 6-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-quinaldine **1** (B 505) were prepared with the aim of studying the influence of the hydrogenation on malarial activity and toxicity of the 6-aminoquinolines.

6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin **1** (Prüfname B 505) zeigt eine sehr gute Wirksamkeit gegen Kleintiermalaria^{3) 4)}. Seine hohe Toxizität für Säugetiere⁴⁾ gestattet jedoch nicht eine Erprobung am Menschen. Aus der Reihe der gegen Malaria wirksamen 8-Aminoquinoline ist bekannt, daß eine Hydrierung des Chinolinringes zum 1.2.3.4-Tetrahydrochinolin eine Herabsetzung der Toxizität bewirkt, ohne daß die Wirksamkeit verlorengeht^{5) 6)}.

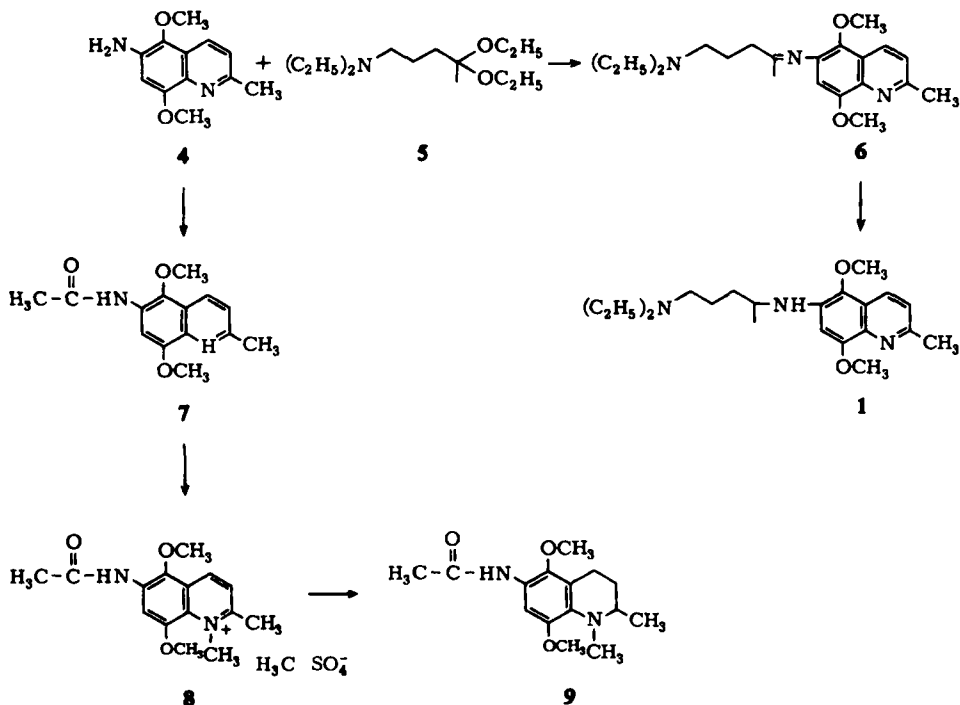


- 1 II. Mitt.: P. Nickel, L. Schrimpl, E. Fink und O. Dann, *Liebigs Ann. Chem.* **744**, 119 (1971).
- 2 Vorgetragen auf dem Internationalen Symposium "Pharmazeutische Chemie" in Münster 1968, ref. *Pharmaz. Ztg.* **113**, 1224 (1968).
- 3 F. Schönhöfer und W. Schulemann, *Dtsch. Bundespat.* 1.186. 861 vom 7. 10. 1965.
- 4 E. Fink, P. Nickel und O. Dann, *Arzneimittel-Forsch.* **20**, 1775 (1970).
- 5 H. J. Barber und W. R. Wragg, *J. chem. Soc. (London)* **1946**, 610.
- 6 A. Gray und J. Hill, *Ann. trop. Med. Parasitol.* **43**, 32 (1948).

Da basisch alkylierte 6-Aminochinoline wie 1 in ihrer Wirkung den malariewirksamen 8-Aminochinolinen nahe stehen⁶⁾, schien es interessant zu überprüfen, ob auch eine Hydrierung von 1 zum 1.2.3.4-Tetrahydroderivat 2 zu einer Verbesserung der Verträglichkeit führt.

2 konnte glatt durch katalytische Hydrierung von 1 erhalten werden. Die Nacharbeitung der von Schönhöfer und Schulemann angegebenen Synthese von 1³⁾, Alkylierung von 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinaldin (4) mit 1-Diäthylamino-4-chlorpentan, lieferte nur Ausbeuten von 1 – 3 %⁷⁾. Auf dem in Formelschema I angegebenen Weg konnte 1 dagegen in hoher Reinheit und Ausbeute erhalten werden. 4 wurde in Gegenwart einer katalytischen Menge Ammoniumchlorid mit 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxypentan (5)⁸⁾ zu der Schiff'schen Base (6) umgesetzt, analog einem von Shiho⁹⁾ beschriebenen Verfahren. Das sehr leicht hydrolysierbare 6 wurde sofort katalytisch hydriert zu 1.

FORMELSCHEMA I



7 H. Barnickel, Dissertation, Erlangen 1968.

8 F. G. Mann, J. W. G. Porter, J. chem. Soc. (London) 1947, 910.

9 D. Shiho, J. chem. Soc. (Japan), 65, 135 (1944), ref. C. A. 41, 3799 i (1947); K. S. Topchiev, M. B. Braude, C. R. Acad. Sci. URSS 52, 593 (1946), ref. C. A. 41, 5130 f (1947).

Versuche, 1 durch eine reduktive Alkylierung von 4 mit 1-Diäthylamino-pentanon-(4) zu erhalten, lieferten kein befriedigendes Ergebnis. Ähnliche Erfahrungen wurden auch in der 8-Amino-chinolinreihe gemacht¹⁰⁾

Die freie Base 2, ein farbloses zähes Öl, ist äußerst empfindlich. Sie färbt sich an der Luft sehr rasch dunkel. Das Salz von 2 mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure ist dagegen bei Aufbewahrung im Exsikkator haltbar. Eine wäßrige Lösung ist ebenfalls instabil.

Bei längerem Stehen an der Luft war nach DC unter den Oxidationsprodukten von 2 auch 1 nachweisbar. Ein geringer Gehalt der hochwirksamen Verbindung 1 könnte daher eine Wirksamkeit von 2 vortäuschen. Eine Alkylierung von 2 am Ringstickstoff zu 3 sollte zu einer Erhöhung der Stabilität gegen Luftsauerstoff führen; sie würde auch eine Rückoxidation von 2 zu 1 verhindern.

Allerdings ist bei einer solchen Alkylierung ein Verlust der Wirksamkeit zu befürchten, denn nach der sogenannten "Chinonhypothese" von Schönhöfer¹¹⁾ ist eine Malariawirksamkeit bei Aminochinolinen nur zu erwarten, wenn sich zwischen dem Ringstickstoff und der aromatischen Aminogruppe eine chinoide Struktur ausbilden kann. Die Ausbildung einer solchen chinoiden Struktur ist in 3 nicht mehr möglich. Die biologische Aktivität von 3 sollte daher einen Beitrag zur Schönhöfer-Hypothese liefern.

Eine direkte Alkylierung von 2 ließ kein einheitliches Produkt erwarten. Für die Synthese von 3 wurde zunächst der im Formelschema I gezeigte Weg eingeschlagen. Das durch Acetylierung von 4 erhaltene 7 ließ sich nur äußerst schwer am Ringstickstoff methylieren, was auf eine sterische Hinderung durch 2,8-Substitution zurückzuführen ist¹²⁾. Tagelanges Kochen von 7 mit Methyljodid in verschiedenen Lösungsmitteln führte zu keiner Veränderung. Mit Dimethylsulfat konnte 7 in Nitrobenzol zur Reaktion gebracht werden, doch konnte die Chinoliniumverbindung 8 weder als Methylsulfat noch als Pikrat rein erhalten werden. Durch katalytische Hydrierung des schmierigen Rohproduktes 8 wurde 6-Acetyl-amino-5,8-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin (9) in geringer Ausbeute erhalten.

Wegen dieser Schwierigkeiten wurde für die Synthese eines 1-Alkylderivates von 2 der in Formelschema II angegebene Weg eingeschlagen.

5,8-Dimethoxychinaldin (10)¹³⁾ wurde zu 5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin (11) hydriert. 11 wurde zu 12 acetyliert und dieses mit Lithiumalanat zu 1-Äthyl-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin (13) reduziert. Bei der Reduktion trat auch eine erhebliche Spaltung von 12 zu 11 ein. Eine Nitrosierung von 13 führte nach DC zu einem Substanzgemisch¹⁴⁾, aus dem das gewünschte 6-Nitrosoderivat 14 von 13 nicht

10 R. C. Elderfield et al., J. Amer. chem. Soc. 69, 187 (1947), 70, 41 (1948).

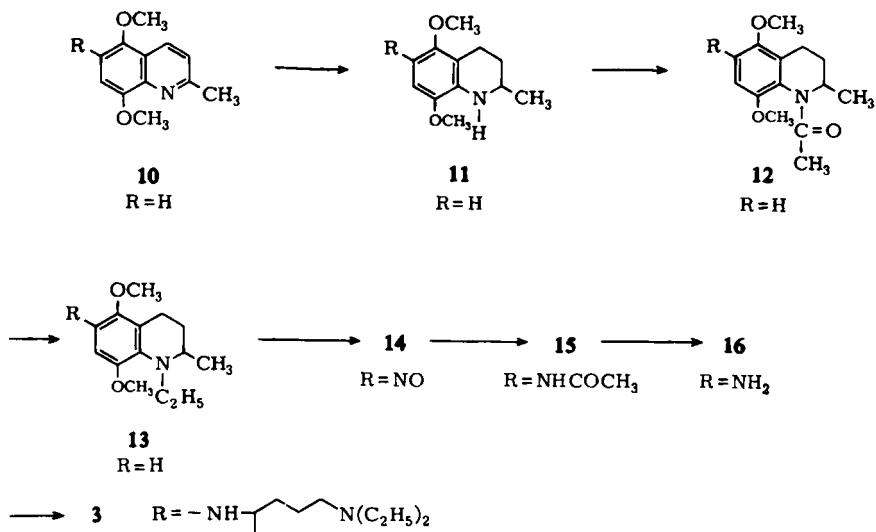
11 F. Schönhöfer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 1 (1942), vergl. dazu Naturforsch. Med. Dtschl. 43, 40 (1939 – 1946).

12 Vergl. hierzu R. C. Elderfield (Editor) Heterocyclic Compounds Vol. 4, S. 237, John Wiley & Sons, Inc., New York 1952.

13 C. Antonello, Gazz. chim. ital. 91, 926 (1961).

14 Vergl. hierzu R. L. Bent et al., J. Amer. chem. Soc. 73, 3100 (1951).

FORMELSCHEMA II



rein isoliert werden konnte. Daher wurde das Rohprodukt **14** katalytisch hydriert. Aus dem Hydrieransatz, der nach DC eine Vielzahl von Produkten enthielt, konnte nach Behandeln mit Acetanhydrid 6-Acetamino-5,8-dimethoxy-1-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin (**15**) in mäßiger Ausbeute erhalten werden. Durch saure Verseifung von **15** wurde **16** erhalten.

16 wurde, wie weiter oben für **1** beschrieben, zu 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-1-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin **3** alkyliert. Aus **3** wurde ebenso wie aus **1** und **2** das Salz mit 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure hergestellt.

Bei der biologischen Prüfung¹⁵⁾ wurden **2** und **3** wie erwartet von Mäusen wesentlich besser vertragen als B 505 (**1**).

Die Prüfung auf Malariawirksamkeit erfolgte am mit *Plasmodium cathemerium* infizierten Kanarienvogel nach dem von Fink und Dann beschriebenen Verfahren¹⁶⁾ und an der mit *Plasmodium vinckei* infizierten Maus nach dem von Fink und Kretschmar beschriebenen Verfahren¹⁷⁾. Dabei zeigte **2** eine geringe, **3** keine Wirkung gegen *P. cathemerium*. Dieses Ergebnis war in Übereinstimmung mit der Hypothese von Schönhöfer¹¹⁾. **2** und überraschenderweise auch **3** zeigten dagegen eine Wirkung gegen *P. vinckei*. Die Wirkung war jedoch viel schwächer als die von **1**.

15 Über die Ergebnisse der biologischen Prüfung wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

16 E. Fink und O. Dann, Zschr. Tropenmed. Stuttgart 18, 466 (1967).

17 E. Fink und W. Kretschmar, Zschr. Tropenmed. Stuttgart 21, 167 (1970).

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. (Kupferblock nach Linström) sind nicht korrigiert; – DC-Glasplatten mit Kieselgel G nach Stahl (Merck); Fließmittel: Benzol-Diäthylamin (9+1). Die DC wurden im UV-Licht (254 oder 360 nm) ausgewertet. Als Sprühreagens wurde 0.04proz. Natriumfluoreszein-Lösung verwendet; nicht-fluoreszierende Substanzen erscheinen dann als dunkle Flecke auf leuchtendem Untergrund. – Für die SC wurde neutrales Aluminiumoxid (Aktiv-Stufe I; Woelm) verwendet. – Die Bestimmung der Äquiv.-Gew. der Basen erfolgte durch Titration mit 0.1n HClO₄ in Dioxan¹⁸⁾ (Titriergerät der Firma Radiometer, Kopenhagen); als Lösungsmittel dienten Eisessig, Acetanhydrid und speziell gereinigtes¹⁾ Acetonitril.

6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5.8-dimethoxychinaldin (1)

43.6 g (0.2 Mol) 4¹⁾, 55 g (0.24 Mol) 5⁸⁾ und 0.2 g NH₄Cl wurden in einer Destillationsapparatur erhitzt. Bei 150° Innentemperatur setzte eine lebhafte Reaktion ein, und es destillierten 25 ml Äthanol über. Die Temperatur wurde auf 200° gesteigert und 5 Min. bei 200° gehalten. (Gesamtdauer der Reaktion 20 Min.). Dann wurde der Überschuß 5 i. Vak. abdestilliert. Der abgekühlte Ansatz wurde in 250 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 0.2 g PtO₂ bei 5 at und 20° hydriert. In 5 Std. wurden 4.5 l H₂ (0.2 Mol) aufgenommen. Der Ansatz wurde filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand, ein zähes, braunes Öl, wurde mit 150 ml halbkonz. HCl 15 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die tiefrote Lösung wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Das Benzol wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand (75 g hellbraunes Öl) enthielt nach DC nur Spuren 4) in 300 ml Cyclohexan heiß gelöst. Die trübe Lösung klärte sich über Nacht unter Abscheidung geringer Mengen schmieriger Produkte und wurde über eine Säule aus 200 g Al₂O₃ filtriert, die Säule mit 1 l Cyclohexan eluiert. Aus dem Eluat wurde 1 als zähes, hellgelbes, stark grüngelb fluoreszierendes Öl erhalten (58 g, 80 % d. Th.). DC: hRf 54 intensiv grünblaue Fluoreszenz

C₂₁H₃₃N₃O₂ (359.5)

Ber.: Äquiv.-Gew. 359.5, 179.9, 119.8

Gef.: 367, 184 ((Acetonitril), 181, 121 (Eisessig), 176, 117 (Acetanhydrid).

Salzbildung: 17.9 g (0.05 Mol) Base 1 wurden in 200 ml 0.25 m (0.05 Mol) Naphthalin-1.5-disulfonsäure gelöst. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingengt. Der Rückstand, ein lockeres, hellrotes Pulver, wog nach einwöchigem Trocknen über P₂O₅ i. Vak. 31.7 g (98 % d. Th.). Schmp.: ab 150° (Zers.).

6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5.8-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydrochinaldin (2)

12 g 1 wurden in 200 ml Methanol mit Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert (H₂-Aufnahme 1.6 l in 24 Std.), bis nach DC kein 1 mehr nachweisbar war. Der Ansatz wurde filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wurde in Cyclohexan über eine Säule aus 30 g Al₂O₃ gegeben. Aus dem Eluat wurde nach Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. 2 (10.3 g, 85 % d. Th.) als hellgelbes, dickflüssiges Öl erhalten, das sich an der Luft allmählich braun färbte. DC: hRf 70 farblos, Fluoreszenzlösung.

C₂₁H₃₇N₃O₂ (363.6)

Ber.: Äquiv.-Gew. 363.6, 181.8, 131

Gef.: 342, 179.5 (Acetonitril), 177 (Eisessig) 179.5 (Acetanhydrid).

Das Salz von 2 mit 1 Mol Naphthalin-1, 5-disulfonsäure ist ein lockeres, fast farbloses Pulver. Es wird bei längerem Aufbewahren violettstichig.

6-Acetamino-5.8-dimethoxy-1-methyl-1.2.3.4-tetrahydrochinaldin (9)

10 g (0.04 Mol) 6-Acetamino-5.8-dimethoxychinaldin 7 [Schmp. 196 – 99° (Wasser), hergestellt aus 4 durch Erhitzen mit Acetanhydrid], 30 ml Nitrobenzol und 10 ml Dimethylsulfat wurden

auf 110° erwärmt, bis nach DC kein 7 mehr nachweisbar war (48 Std.). Dabei hatte sich aus der anfangs homogenen Lösung ein zähes, rotes Öl abgeschieden. Der Ansatz wurde mit 100 ml H₂O und 50 ml Benzol versetzt und gut geschüttelt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, 2mal mit Benzol ausgeschüttelt, nach Zusatz von Kohle filtriert, das rote Filtrat mit 5 g NaHCO₃ versetzt und nach Zusatz von Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert (H₂-Aufnahme 1,5 l). Der Ansatz wurde filtriert, mit Na₂CO₃ alkalisiert und mit Benzol extrahiert, die Benzollösung i. Vak. eingengt und der braune, ölige Rückstand mehrmals mit insgesamt 500 ml Ligroin ausgekocht. Die Ligroinlösung wurde über eine Säule aus 30 g Al₂O₃ filtriert. Nach längerem Stehen schied sich aus dem eingengten Eluat 9 in Form farbloser Nadeln ab (2.4 g, 22 % d. Th.), Schmp. 124 – 126°.

C₁₅H₂₂N₂O₃ (278.4) DC: hRf 45 farblos, Fluoreszenzlösung Äquiv.-Gew. Gef.: 278

(Eisessig).

5.8-Dimethoxy-1-acetyl-1.2.3.4-tetrahydrochinaldin (12)

80 g 10¹³), gelöst in 50 ml Methanol, wurden mit Raney-Nickel als Katalysator bei Normaldruck hydriert (H₂-Aufnahme 18 l in 1 Woche). Der Ansatz wurde filtriert und i. Vak. eingengt. Es hinterblieben 80 g eines gelblichen, nach DC einheitlichen Öles. [11, C₁₂H₁₇N₂O₂ (207.3), Äquiv.-Gew. Gef.: 204 (Eisessig), DC: hRf 62 farblos, Fluoreszenzlösung, n_D²⁰ 1.5648].

Dieses wurde mit 200 ml Acetanhydrid 2 Std. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die Hauptmenge des überschüssigen Acetanhydrids wurde i. Vak. entfernt. Aus dem Rückstand wurde nach Behandlung mit 2 n Na₂CO₃ und Kristallisation aus Benzol/Ligroin 12 in großen, farblosen Prismen vom Schmp. 85 – 87° erhalten (Ausbeute fast quantitativ).

DC: hRf 54 farblos, Fluoreszenzlösung.

C₁₄H₁₉NO₃ (249.3), Äquiv.-Gew. Gef.: 245 (Acetanhydrid)

5.8-Dimethoxy-1-äthyl-1.2.3.4-tetrahydrochinaldin (13)

40 g (0.16 Mol) 12, 300 ml Äther (über Na getrocknet) und 5 g (0.13 Mol) LiAlH₄ wurden 20 Std. gekocht. Dann wurden nacheinander 5 ml H₂O, 5 ml 15proz. NaOH und 15 ml H₂O unter Rühren zugepfropft¹⁹). Vom körnigen Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand (35 g, DC zwei Flecke gleicher Intensität, 10 und 12) mit 70 ml Acetanhydrid 30 Min. gekocht. Es wurde erneut i. Vak. eingengt, der Rückstand in 100 ml Chloroform gelöst und 5mal mit je 50 ml 2 n HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten HCl-Phasen wurden 2mal mit je 30 ml CHCl₃ ausgeschüttelt (aus den vereinigten Chloroformphasen konnten 12 g 12 zurückgewonnen werden), dann mit NaOH alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wurde über eine Säule aus 25 g Al₂O₃ filtriert. Aus dem Eluat wurde 13 (19 g, 50 % d. Th.) als leicht gelbstichiges Öl erhalten. DC: hRf 64 farblos, Fluoreszenzlösung n_D²⁰ 1.5462.

C₁₄H₂₁NO₂ (235.3) Äquiv.-Gew. Gef.: 236 (Eisessig)

6-Acetamino-5.8-dimethoxy-1-äthyl-1.2.3.4-tetrahydrochinaldin (15)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 13 g (0.055 Mol) 13 in 60 ml halbkonz. HCl wurde unter Rühren eine Lösung von 5 g (0.07 Mol) NaNO₂ in 20 ml H₂O getropft. Anschließend wurde 30 Min. gerührt, dann mit Na₂CO₃ alkalisiert und 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Das nach Verjagen des Äthers erhaltene, dunkelbraune Öl (14 g) wurde in Benzol gelöst über eine Säule aus 30 g Al₂O₃ gegeben. Das aus dem Eluat erhaltene Öl (DC, Pyridin/Cyclohexan 1+9: hRf 40 intensiv oranger Fleck (14), neben wenig 13 hRf 73 und 3 weiteren Flecken hRf 19, 26, 57) widerstand allen Kristallisationsversuchen, es lieferte auch kein kristallines Pikrat. Es wurde daher in 100 ml Methanol mit Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Der farblose Hydrieransatz färbte sich bei Luftzutritt sofort violett. Er wurde nach Abfiltrieren des Katalysators i. Vak. eingengt. Das zurückbleibende, violette Öl wurde mit 50 ml Acetanhydrid 30 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Das nach Entfernen des überschüssigen Acetanhydrids i. Vak. zurückbleibende Öl lieferte beim Digerieren

mit Ligroin 12 g eines olivfarbenen Pulvers. Dieses wurde in Benzol über eine Säule aus 30 g Al_2O_3 gegeben. Das Eluat wurde stark eingengt und heiß mit Ligroin versetzt. Beim Abkühlen schieden sich farblose Kristalle (7 g, 43 % d. Th.) von 15 ab, die bei $111 - 112^\circ$ schmolzen. DC: hRf 48 farblos, Fluoreszenzlösung.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (292.4), Äquiv.-Gew. Gef.: 291 (Eisessig)

6-(Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-1-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin (3)
5 g 15 wurden mit 20 ml konz. HCl 10 Min. gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Ammoniak alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Das nach Verjagen des Benzols i. Vak. zurückbleibende Öl [16, DC hRf 50, farblos, Fluoreszenzlösung, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (250.3) Äquiv.-Gew. Gef.: 247 (Eisessig)] wurde sofort mit 5 g 5 und 0.1 g NH_4Cl umgesetzt (wie unter 1 beschrieben) zu 3, (Ausbeute: 5 g, 73 % d. Th.) einem farblosen Öl. DC: hRf 73, farblos, Fluoreszenzlösung.

$\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$ (391.6) Ber.: Äquiv.-Gew. 391.6, 195.8, 130.5

Gef.: 195 (Eisessig)

Das Naphthalin-1,5-disulfonat von 3 ist ein farbloses, lockeres Pulver.

18 P. Nickel, Pharmaz. Ztg. 113, 1609 (1968).

19 R. Schröter in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl. Bd. 11/1, S. 580, Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. P. Nickel, 852 Erlangen, Schuhstr. 19

[Ph 69]

W. Back

Die Synthese von o-Acylamino-β-dimethylamino-propiofenonen

4. Mitt.: Synthese der primären Mannich-Basen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg – Universität Mainz
(Eingegangen am 15. Juli 1971)

Das durch Umsetzung von 2-Acetamino-β-dimethylamino-propiofenon (IVb) mit Dibenzylamin darstellbare 2-Acetamino-β-dibenzylamino-propiofenon (XXVII) kann hydrogenolytisch mit tals Palladium-Aktivkohle in die entsprechende, nur am aromatischen Stickstoff acetylierte primäre Mannich-Base übergeführt werden. In analoger Weise sind auch in 5-Stellung substituierte Derivate des 2-Acetamino-β-amino-propiofenons (XXVIII) zugänglich.

Synthesis of 2-Acylamino-β-amino-propiofenones

2-Acetamino-β-dibenzylamino-propiofenone (XXVII) and its derivatives, substituted in 5-position, can be synthesized by reaction of 2-acetamino-β-dimethylamino-propiofenone (IVb) with dibenzylamine. By hydrogenolysis in the presence of palladium charcoal it is possible to convert these compounds into primary Mannich-bases, exclusively acetylated in 2-N-position.