

H. J. Roth und M. H. El Raie

Photopinakolisierung von β -Aminoketonen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 19. März 1971)

Die Bestrahlung von 3-Dialkylamino-propiofenonen mit einer Hg-Hochdrucklampe führt zur Photopinakolisierung.

Photopinacolisation of β -Aminoketones

Irradiation of 3-dialkylamino-propiofenones with a Hg-high-pressure lamp leads to photopinacolisation.

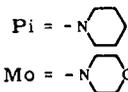
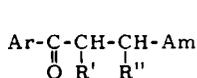
Da Mannich-Basen vom Typ der 3-Aminopropiofenone als Derivate des Acetophenons aufzufassen sind, sollten sie einer Photopinakolisierung¹⁾ zugänglich sein. Nahelegend ist auch eine Photoreduktion zu den entsprechenden 3-Aminopropanolen-(1). Ferner ist an eine Photofragmentierung zu denken. Es sollen daher verschiedene Keton-Mannich-Basen (I bis XVI, s. Tab. 1), vom Typ des 3-Dialkylamino-1-aryl-propions-(1) auf ihre photochemische Reaktivität bei der Bestrahlung mit UV-Licht untersucht werden. Als Bestrahlungsquelle eignet sich eine Hg-Hochdrucklampe des Typs HPK 125 W Philips im Quarzfinger. Um die störende Wirkung des kürzerwelligen UV-Lichtes auszuschalten, wird als Filter eine 10proz. CoCl_2 -Lösung verwendet.

Bestrahlt man 3-Piperidino-propiofenon \cdot HCl (I) in Isopropanol, Äthanol, Methanol oder Tetrahydrofuran, so zeigen die Ansätze dc nach wenigen Stunden die Entstehung eines Reaktionsproduktes XVII an, das einen größeren Rf-Wert als I besitzt. Bei Verwendung von Aceton als Lösungsmittel bleibt diese Photoreaktion aus. Tetrahydrofuran erweist sich als bestes Lösungsmittel, d.h. die Umsetzung von I zu XVII verläuft darin am schnellsten. Nach etwa 3-stdg. Bestrahlung nimmt die Konzentration an XVII nicht mehr zu, Nach Ausschütteln aus alkalischer Lösung erhält man das farblose, kristalline XVII, das bei etwa 235° schmilzt. Das IR-Spektrum von XVII zeigt eine deutliche OH-Bande bei 3100/cm; ihre breite Form deutet auf eine Chelatisierung durch H-Brückenbindung hin. Die CO-Bande im Spektrum von I bei 1687/cm ist im Spektrum XVII verschwunden. XVII besitzt laut Elementaranalyse die relative Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$. Das ermittelte Mol.-Gew. beträgt 429, was eine „Dimerisierung“ von I beweist. Außerdem zeigt das NMR-Spektrum 2 große Multipletts bei $\delta = 1,37$ ppm und 1,92 ppm und 2 bei $\delta = 7,2$, und 8 ppm. Das Flächenverhältnis deutet auf eine Relation von 28 aliphatischen zu 10 aromatischen Protonen hin.

1 G. Ciamician u. P. Silber, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 2911 (1900)

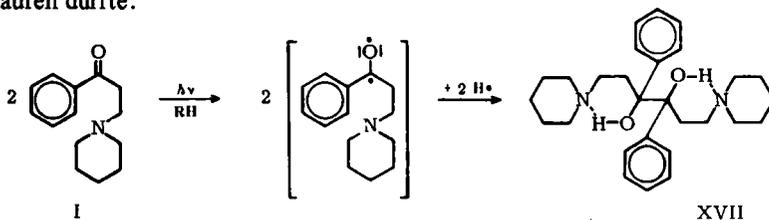
Tabelle 1:

Verb. Nr.	Ar	R'	R''	Am
I	Phenyl-	H	H	Pi
II	Phenyl-	H	H	Mo
III	4-Methoxyphenyl-	H	H	Pi
IV	4-Methoxyphenyl-	H	H	Mo
V	2-Naphthyl-	H	H	Pi
VI	2-Naphthyl-	H	H	Mo
VII	2-Hydroxyphenyl-	H	H	Pi
VIII	2-Hydroxyphenyl-	H	H	Mo
IX	4-Nitrophenyl-	H	H	Pi
X	4-Nitrophenyl-	H	H	Mo
XI	Phenyl-	CH ₃	H	Pi
XII	Phenyl-	CH ₃	H	Mo
XIII	Phenyl-	C ₆ H ₅	H	Pi
XIV	Phenyl-	C ₆ H ₅	H	Mo
XV	Phenyl-	H	C ₆ H ₅	Pi
XVI	Phenyl-	H	C ₆ H ₅	Mo



Die Struktur des einfachen Reduktionsproduktes, nämlich 3-Piperidino-phenylpropanol-(1) ist damit ausgeschlossen. Dagegen stimmt XVII in allen Daten mit dem von Mannich und Lammering²⁾ durch Pinakolisierung von I mit aktiviertem Aluminium erhaltenen 1,6-Dipiperidino-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) überein.

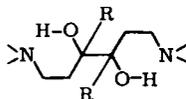
Demnach ist Photopinakolisierung von I eingetreten, die nach folgendem Schema ablaufen dürfte:



2 C. Mannich u. D. Lammering, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 3515 (1922)

Die Bestrahlung der Aminoketone II bis IV verläuft analog, führt also ohne nennenswerte Nebenprodukte zur Photopinakolisierung. Die 2-Naphthylaminoketone V und VI sind als Salze oder freie Basen nicht zur Reaktion zu bringen. Erst bei Zusatz von Diäthylamin zur Dioxanlösung gelingt die Photopinakolisierung. Tab. 2 enthält die entstandenen Pinakole.

Bestrahltes Aminoketon	Pinakol			
	Nr.	R	N	Schmp.
I	XVII	C ₆ H ₅ -	Pi	238 – 239
II	XVIII	C ₆ H ₅ -	Mo	262 – 263
III	XIX	4-Methoxyphenyl-	Pi	225 – 227
IV	XX	4-Methoxyphenyl-	Mo	240 – 242
V	XXI	2-Naphthyl-	Pi	244 – 245,5
VI	XXII	2-Naphthyl-	Mo	140 (sintert ab 110)



Die o-Hydroxy-3-aminopropiophenone VII und VIII liefern keine Pinakole und werden unter den angewandten Bedingungen praktisch auch nicht in anderer Weise photochemisch verändert.

Die p-Nitrophenylderivate IX und X gehen mehrere Photoreaktionen ein, wobei die reduktive Dimerisierung über die Nitrogruppe bevorzugt sein dürfte (vergl.³⁾). Pinakolisierung kann nicht beobachtet werden.

Bei den Mannichbasen XI und XII wird die Pinakolisierung – wahrscheinlich durch die räumlich störende Methylgruppe – völlig verhindert. Dieses Verhalten ist nicht überraschend, da die Photokinakolisierung von Propiophenon selbst in der Literatur als schwer durchführbar beschrieben ist⁴⁾.

Die Morpholinderivate XII, XIV und XVI werden fast quantitativ photocyclisiert⁵⁾. XIII und XV erleiden bei der Bestrahlung eine Fragmentierung und Rekombination der C-Radikale. Bei XIII wird u.a. auch das Lösungsmittel Tetrahydrofuran photochemisch eingebaut.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Sachbeihilfe, dem DAAD für ein Stipendium.

3 H. J. Roth und M. Adomeit, *Tetrahedron Letters* (London) 1969, 3201

4 G. Ciamician u. P. Silber, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 47, 1808 (1914)

5 Vgl. *Arch. Pharmaz.* 305, 213 (1972) u. *Tetrahedron Letters* (London) 1970, 2445

Beschreibung der Versuche

Aminoketon I bis XVI

Herstellung nach Literatur-Angaben: I, II, III, IV, XIII, XIV²⁾ 6), V, VI⁷⁾, VII, VIII⁸⁾, IX, X⁹⁾, XI, XII¹⁰⁾, XV, XVI¹¹⁾ 8)

Bestrahlungsapparatur

s. frühere Mitt., z.B. ¹²⁾

1,6-Dipiperidino-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (XVII)

2 g I werden in 200 ml frisch dest. Tetrahydrofuran (zur Entfernung von Butyrolakton) gelöst und 10 ml 37proz. Salzsäure hinzugefügt. Die Bestrahlung wird unter Stickstoff-Begasung durchgeführt. Nach 30 Std. ist dc keine Änderung mehr feststellbar. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Man erhält 4 g öligen Rückstand, der mit 30 ml Wasser verdünnt und nach Alkalisieren mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung 3mal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt wird. Die über Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge werden abfiltriert und der Äther abgezogen. Das gewonnene Öl wird mit einigen ml Aceton und Äthanol verdünnt und über Nacht zur Kristallisation stehengelassen. Nach Filtrieren und Waschen mit einem Aceton/Petroläthergemisch erhält man 140 mg kristalline Substanz. Aus der Mutterlauge können weitere 20 mg gewonnen werden. Ausbeute: 8 bis 10 %. Schmp. 237 bis 238° (Aceton/Chloroform). Mischschmp.: mit XVII nach²⁾ 237 bis 238°. Weiße Kristalle, wenig löslich in Benzol und Äther, unlöslich in Wasser. Löslich in Mineralsäuren unter Salzbildung. Rf-Wert: 0,19; Fließmittel Äthanol/Chloroform 2 : 10; DC Fertigplatten (Merck)-F₂₅₄, Front 15 cm.

C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₂ (436,3)	Ber.: C 77,15	H 8,85	N 6,43	Mol.-Gew. 436,3
	Gef.: C 77,27	H 8,46	N 6,33	Mol.-Gew. 429 (osm., CHCl ₃)

1,6-Dimorpholino-3,4-diphenyl-hexandiol-(3,4) (XVIII)

Die Bestrahlung von II wird analog I durchgeführt. Ausbeute: 8 bis 10 %. Schmp. 262 bis 263,5° (Äthanol/Chloroform). Weiße Kristalle, löslich wie XVII. Rf-Wert: 0,78 (Petroläther/Aceton = 1 : 1).

C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₂ (440,2)	Ber.: C 71,2	H 7,36	N 6,05	Mol.-Gew. 440,2
	Gef.: C 71,5	H 7,22	N 6,1	Mol.-Gew. 425 (osm., CHCl ₃)

1,6-Dipiperidino-3,4-bis(4'-methoxyphenyl)-hexandiol-(3,4) (XIX)

Analog XVII, aus III. Ausbeute: 6 %. Weiße Kristalle, löslich wie XVII. Rf-Wert: 0,68 (Methanol/Chloroform = 2 : 6). Schmp. 225 bis 227° (Aceton/Chloroform).

C ₃₀ H ₄₄ N ₂ O ₄ (496,3)	Ber.: C 72,8	H 8,87	N 5,69	Mol.-Gew. 496,3
	Gef.: C 72,28	H 8,77	N 5,71	Mol.-Gew. 483 (osm., CHCl ₃)

- 6 J. J. Denton, R. J. Turner, W. B. Neier, Virginia A. Lawson und H. P. Schede, J. Amer. chem. Soc. 71, 2048 (1949)
- 7 S. W. Pelletier, J. org. Chemistry 17, 313 (1952)
- 8 P. L. Southwick u. D. R. Christman, J. Amer. chem. Soc. 74, 1886 (1952)
- 9 W. L. Notes u. J. H. Bruckhalter, J. Amer. pharmac. Assoc. 47, 778 (1958)
- 10 A. W. Ruddy u. J. S. Buckley, J. Amer. chem. Soc. 72, 718 (1950)
- 11 N. H. Cromwell, Chem. Reviews 38, 83 (1946)
- 12 H. J. Roth u. H. George, Arch. Pharmaz. 303, 695 (1970)

1,6-Dimorpholino-3,4-bis(4'-methoxyphenyl)-hexandiol-(3,4) (XX)

Analog XVII, aus IV. Ausbeute 6 %. Weiße Kristalle, löslich wie XVII. Schmp. 241 bis 243° (Aceton/Chloroform). Rf-Wert: 0,61; Bedingungen s. XVII.

$C_{28}H_{40}N_2O_6$ (500,6)	Ber.: C 67,25	H 7,99	N 5,60	Mol.-Gew. 500,6
	Gef.: C 67,30	H 8,05	N 5,58	Mol.-Gew. 489
				(osm., $CHCl_3$)

1,6-Dipiperidino-3,4-(β -dinaphthyl)-hexandiol-(3,4) (XXI)

5 g V-Hydrochlorid werden in 50 ml warmem Wasser gelöst und nach Alkalisieren mit konz. Kaliumcarbonatlösung 3mal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge werden mit Natriumsulfat entwässert. Nach Abziehen des Chloroforms bleibt die ölige Base zurück (4 g). Nach Lösen in einem Gemisch von 50 ml Triäthylamin und 200 ml Dioxan wird in einer Bestrahlungsapparatur ohne $CoCl_2$ -Filter 60 Std. bestrahlt. Die Umsetzung ist dc verfolgbar. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das zurückgebliebene Öl über eine Kieselgel-Säule gereinigt. Eluierung mit Aceton/Petroläther = 1 : 1. Nach Abziehen des Lösungsmittels fallen nach Verdünnen mit 20 ml Äther nach und nach weiße Kristalle aus, die nach Filtrieren und Waschen mit kaltem Äther getrocknet werden. Ausbeute: 7 %. Weiße Kristalle, löslich wie XVII. Rf-Wert 0,26 (Fließmittel s. XVII). Schmp. 244 bis 245,5°.

$C_{36}H_{44}N_2O_2$ (536,7)	Ber.: C 80,45	H 8,2	N 5,23	Mol.-Gew. 536,7
	Gef.: C 80,90	H 7,95	N 5,40	Mol.-Gew. 527

1,6-Dimorpholino-3,4(β -dinaphthyl)-hexandiol-(3,4) (XXII)

5 g VI werden analog V bestrahlt. Ausbeute: 6 %. Weiße Kristalle, löslich wie XVII. Rf-Wert: 0,63 (Fließmittel s. XVII). Schmp. 127 bis 133° (Zers.).

$C_{34}H_{40}N_2O_4$ (540,7)	Ber.: C 76,98	H 7,4	N 5,18	Mol.-Gew. 540,7
	Gef.: C 77,10	H 7,35	N 5,16	Mol.-Gew. 530

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 31]

H. J. Roth und M. H. El Raie

Photocyclisierung von 3-Morpholinopropiophenonen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 19. März 1971)

Die Bestrahlung von 3-Morpholino-propiofenonen, die in 2-Stellung eine Methyl- bzw. eine Phenylgruppe oder in 3-Stellung eine Phenylgruppe besitzen, liefert in praktisch quantitativer Ausbeute basische, substituierte Cyclopropanole.

Photocyclisation of 3-Morpholinopropiophenones

Irradiation of 3-morpholinopropiophenones with methyl- or phenyl substitution in position 2 or 3 leads in very good yield to aminocyclopropanols.