

W. Back

Über die Synthese von o-Acylamino-β-dimethylamino-propio-phenonen

1. Mitt.: Verhalten von o-Nitro- und o-Carbäthoxyamino-acetophenon bei der Mannich-Reaktion

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

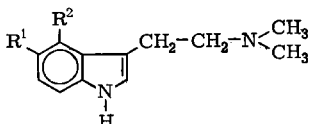
(Eingegangen am 27. August 1969)

Das bei der Mannich-Reaktion von o-Carbäthoxyamino-acetophenon mit Paraformaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid erhaltene Kondensationsprodukt wurde als ein Gemisch von o-Carbäthoxyamino-β-dimethylamino-propio-phenon und o-Carbäthoxyamino-α-dimethylaminomethyl-acrylophenon identifiziert. Durch Variation der Versuchsbedingungen konnte das Acrylophenonderivat als Hauptprodukt erhalten werden. Es war durch Säurekatalyse in 1-N-Carbäthoxy-3-dimethylaminomethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin überführbar.

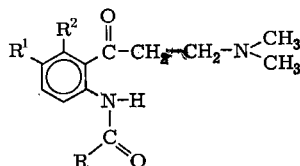
Synthesis of o-Acylamino-β-dimethylamino-propio-phenones

The aminomethylation product of o-carbethoxyamino-acetophenone, paraformaldehyde and dimethylamine-hydrochloride was identified as a mixture of o-carbethoxyamino-β-dimethylamino-propio-phenone and o-carbethoxyamino-α-dimethylaminomethyl-acrylophenone. Variations of test conditions yielded the acrylophenone derivative as main product. By acid catalysis it was possible to convert this product into 1-N-carbethoxy-3-dimethylaminomethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

Im Rahmen von Untersuchungen über mögliche psychoaktive Stoffwechselprodukte der Halluzinogene Dimethyl-tryptamin (I), Bufotenin (II) und Psilocin (III) sollten Acylierungsprodukte (IV,V,VI) von o-Amino-β-dimethylamino-propio-phenonen synthetisiert werden. Formal stellen diese Körper aus o-Amino-acetophenonen, Formaldehyd und Dimethylamin gebildete Mannich-Basen dar.

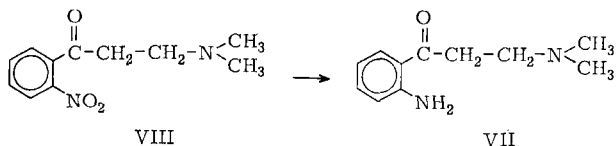


- I): $R^1 = R^2$; $R^2 = H$
 II): $R^1 = OH$; $R^2 = H$
 III): $R^1 = H$; $R^2 = OH$



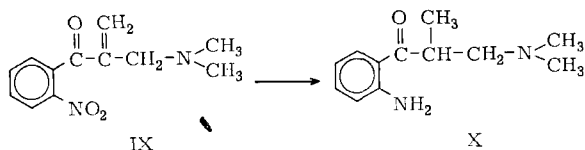
- IV): $R^1 = R^2 = H$
 V): $R^1 = OH$; $R^2 = H$
 VI): $R^1 = H$; $R^2 = OH$

Versuche zur Darstellung von o-Amino- β -dimethylamino-propiofenon (VII), der Modells substanz für die geplanten Synthesen, wurden erstmals von *Mannich* und *Dannehl*¹⁾ mit dem Ziel durchgeführt, durch Einführung einer primären aromatischen Aminogruppe die lokalanästhetische Wirkung von β -Dimethylamino-propiofenon zu steigern. Die Autoren fanden, daß VII weder durch direkte Mannich-Reaktion aus o-Amino-acetophenon noch auf dem Umweg einer Aminomethylierung von o-Acet- oder o-Benzamino-acetophenon zugänglich ist. Eine weitere Synthesemöglichkeit, die Reduktion von o-Nitro- β -dimethylamino-propiofenon (VIII), ist nach ihren Angaben ebenfalls nicht durchführbar:



Es gelang ihnen nicht, den durch Kondensation von o-Nitro-acetophenon mit Paraformaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid erhaltenen und als VIII bezeichneten Körper in der erwarteten Weise zu reduzieren. Eine von *Takahashi*²⁾ angegebene Vorschrift für die Darstellung von VIII war nicht reproduzierbar.

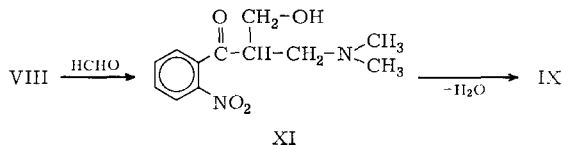
Hunziker und *Mitarb.*³⁾, die VII für die Synthese von basisch substituierten Indazolen benötigten, stellten bei der Nachprüfung der von *Mannich* und *Dannehl*¹⁾ gemachten Angaben fest, daß es sich bei dem beschriebenen Produkt nicht um VIII, sondern um o-Nitro- α -dimethylaminomethyl-acrylophenon (IX) handelt. Dieser Befund konnte in eigenen Versuchen bestätigt werden. Weiterhin gelang es den Autoren im Gegensatz zu *Mannich* und *Dannehl*¹⁾, IX zu o-Amino- α -dimethylaminomethyl-propiofenon (X) zu reduzieren:



X rein zu erhalten und näher zu charakterisieren, war ihnen jedoch nicht möglich. In eigenen Versuchen wurde das Dihydrochlorid von X in guten Ausbeuten dargestellt und beschrieben.

Wie *Hunziker* und *Mitarb.*³⁾ weiter berichten, gelang ihnen auch bei Variierung der Versuchsbedingungen die Synthese von VIII und damit auch von VII nicht.

Vor eigenen Versuchen zur Darstellung von VIII schien es erforderlich, den zu IX führenden Reaktionsverlauf und die ihn beeinflussenden Faktoren kennenzulernen. Es darf vermutet werden³⁾, daß IX das Dehydratisierungsprodukt der nicht faßbaren Zwischenstufe XI darstellt, die durch elektrophilen Angriff von Formaldehyd an der „aktiven“ CH₂-Gruppe von intermediär entstandenem VIII gebildet wird:

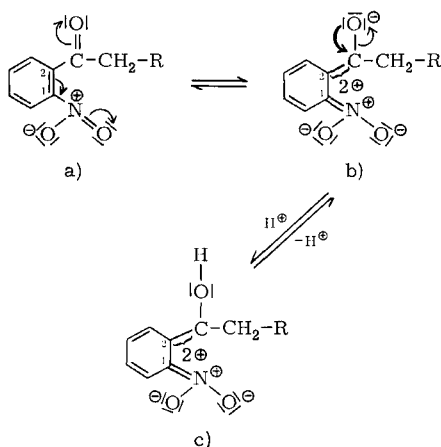


¹⁾ C. Mannich und M. Dannehl, Arch. Pharmaz. 276, 206 (1938).

²⁾ H. Takahashi, Seikagaku (Biochemie, Tokyo) 26, 154 (1954).

³⁾ F. Hunziker, H. Lehner, O. Schindler und J. Schmutz, Pharmac. Acta Helvetiae 38, 539 (1963).

Da bei der Aminomethylierung von Acetophenon, soweit bekannt ist, keine derartige Reaktion beobachtet wurde, ist für die Oxymethylbildung und damit als der für den gesamten Reaktionsverlauf verantwortliche Faktor die *o*-ständige Nitrogruppe anzusehen. Durch den -M-Effekt der Nitrogruppe, die an C-2 des Ring-systems zu einem zusätzlichen positiven Zentrum führt, kann die Aktivierung der CH₂-Gruppe und damit ihre Tendenz zur Bildung eines Carbeniat-Anions offenbar soweit gesteigert werden, daß unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ein elektrophiler Angriff des Formaldehyds möglich wird. Eine Betrachtung der Elektronenverschiebungen und mesomeren Grenzformen zeigt weiter, daß das bei der Reaktion verwendete Lösungsmittel einen entscheidenden Einfluß auf den Reaktionsverlauf nimmt:

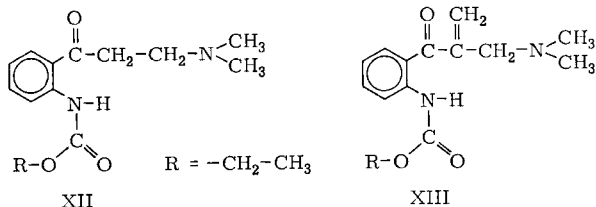


Der Elektronenzug der Nitrogruppe induziert am C-2 des aromatischen Systems eine positive Ladung, die ihrerseits eine Abwanderung von π -Elektronen zum Carbonylsauerstoff und damit eine Positivierung des Carbonylkohlenstoffs erschwert. Wird aber der Elektronendruck des negativierten Carbonylsauerstoffs der Grenzform b) auf das positive Zentrum durch Protonierung herabgesetzt — Grenzform c) — ist die optimale Positivierung des Systems erreicht und der postulierte hohe Aktivitätsgrad der CH₂-Gruppe denkbar.

Hieraus geht hervor, daß ein als Protonendonator fungierendes Lösungsmittel wie Eisessig, den Mannich und Dannehl¹⁾ sowie Hunziker und Mitarb.³⁾ verwendeten, für die Synthese von VIII über eine Mannich-Reaktion unter den üblichen Bedingungen nicht geeignet ist, da gerade in ihm die Acrylophenonbildung bevorzugt verläuft. Es lag daher nahe, für die Aminomethylierung Lösungsmittel vom Typ des Äthanolis zu verwenden. Hierbei wurde in nur geringer Ausbeute eine Kristallmasse erhalten, die als ein Gemisch von zwei Substanzen mit nur geringfügigen Polaritätsunterschieden erkannt wurde. Ein dc Vergleich ergab, daß der weniger polare Körper mit IX identisch war. Daß es sich bei der zweiten Komponente um die gesuchte Substanz VIII handelte, wurde auf einfache Weise bestätigt: das Gemisch war durch kurzes Erhitzen mit Paraformaldehyd in Eisessig quantitativ

in IX überführbar. Damit war gleichzeitig die Bildungsweise von IX über die Stufen VIII und XI bewiesen. Versuche, VIII durch fraktionierte Kristallisation zu isolieren, schlugen fehl; ebenso erwiesen sich andere Lösungsmittel als nicht brauchbar. Hierbei zeigte sich, daß die Reaktionsbereitschaft von o-Nitro-acetophenon stark vom sauren Charakter des Reaktionsmediums abhängig ist: steht nur das Dimethylammonium-Kation als Protonendonator zur Verfügung, ist die Ausbeute des Gemisches VIII + IX nur gering. Die Protonierung des Carbonylsauerstoffs ist also nicht nur für den Reaktionsverlauf VIII $\rightarrow$ XI $\rightarrow$ IX maßgeblich, sondern auch für die Bildung von VIII erforderlich. Da aber unter diesen Bedingungen gleichzeitig IX entsteht, war eine Synthese von VIII unter den üblichen Bedingungen der Mannich-Reaktion nicht zu erwarten.

Wegen ihres + M-Effektes und ihrer leichten Überführbarkeit in ein primäres Amin bot sich für weitere Versuche zur Darstellung von VII eine Säureamidgruppe als Ringsubstituent an. o-Acet- und o-Benzamino-acetophenon, die schon *Mannich* und *Dannehl*¹⁾ einsetzten und nach ihren Angaben nur harzige Produkte lieferten, kamen nicht in Frage; dagegen erschien das von *Camps*⁴⁾ beschriebene o-Carbäthoxyamino-acetophenon geeignet. Bei der Aminomethylierung dieses Körpers mit Paraformaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid in Eisessig als Lösungsmittel wurde ein Produkt erhalten, das — in Analogie zu dem oben beschriebenen Befund — ebenfalls als ein aus zwei Stoffen bestehendes Gemisch erkannt wurde. Daß es sich hierbei um o-Carbäthoxyamino- β -dimethylamino-propio-phenon (XII) und o-Carbäthoxyamino- α -dimethylaminomethyl-acrylophenon (XIII) handelte, wurde in gleicher Weise wie bei den entsprechenden o-Nitroderivaten bestätigt:



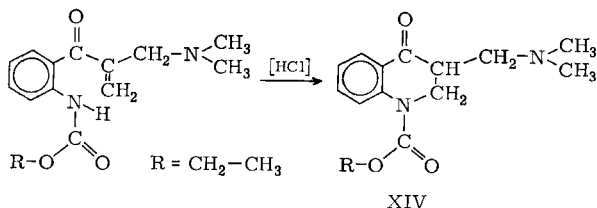
Beim Erhitzen mit überschüssigem Paraformaldehyd in Eisessig wurde eine einheitliche Substanz, XIII, erhalten, deren Struktur durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum bewiesen wurde.

Der aus der Interpretation der Entstehung von IX gezogene Schluß, die unerwünschte Acrylophenonbildung durch Einführung eines geeigneten Substituenten ohne -M-Effekt ausschalten zu können, erwies sich demnach nur zum Teil als zutreffend: die Nebenreaktion wird durch die Carbäthoxyaminogruppe nicht, wie erwartet, verhindert, sondern nur erschwert. So blieben unter den Reaktionsbedingungen, die bei der Verwendung von o-Nitro-acetophenon als Ketonkomponente quantitativ zu IX führen, immerhin etwa 50% XII unverändert. Als naheliegende

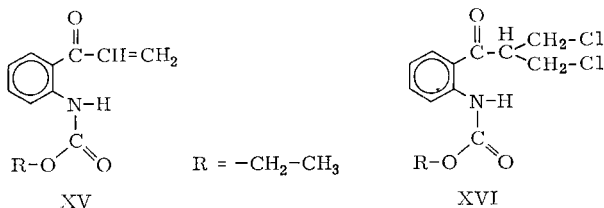
⁴⁾ R. Camps, Arch. Pharmaz. 239, 591 (1901).

Ursache für die Bildung von XIII muß auch hier wieder ein hoher Aktivierungsgrad der „aktiven“ CH_2 -Gruppe von XII angesehen werden.

Trotz zahlreicher Variationen der Versuchsbedingungen gelang es nicht, die Acrylophenonbildung zu unterdrücken. Dagegen war es möglich, bei der Verwendung eines Eisessig-Dioxan-Gemisches das Acrylophenonderivat als Hauptprodukt der Reaktion zu erhalten. Dieser Körper ließ sich durch kurzes Erhitzen mit konz. Salzsäure in XIV überführen.



Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von β -Amino-ketonen besteht in der Umsetzung von Vinyl- oder β -Halogen-ketonen mit Aminen. Daher wurde versucht, aus *o*-Carbäthoxyamino-acetophenon, Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff entweder *o*-Carbäthoxyaminophenyl-vinylketon oder *o*-Carbäthoxyamino- β -chlor-propiophenon zu synthetisieren. Hierbei wurden zwei Körper erhalten, von denen der eine als das erwartete Vinylketon (XV), der andere aber als α,α -Bischlormethyl-*o*-carbäthoxyamino-acetophenon (XVI) identifiziert wurde.



Seine Struktur wurde durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum bewiesen. XV war nicht analysenrein zu erhalten, doch lassen IR- und NMR-Spektrum an seiner Struktur keinen Zweifel. Versuche, hieraus durch Addition von Dimethylamin XII darzustellen, führten jedoch nur zu uneinheitlichen Produkten.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit dem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und nicht korrigiert.

o-Amino- α -dimethylaminomethyl-propiophenon (X)

2,71 g (0,01 Mol) IX^{1,3)} werden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 1 ml Eisessig und 0,3 g 10proz. Pd-Aktivkohle unter Normaldruck hydriert. Nach etwa 30 Min. ist die ber. Wasserstoffmenge (895 ml) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Zusatz von 5 ml 25proz. Salzsäure engt man i. Vak. stark ein, fügt 25 ml Äthanol und 150 ml Aceton zu und läßt mehrere Std. im Eisschrank stehen. Danach saugt man ab und wäscht mit Aceton nach. Ausbeute: 2,1 g = 71% d. Th., Schmp. 158–160° (Äthanol).
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (297,2) Ber.: C 48,49 H 7,46 N 9,43 O 10,76 Cl 23,86
 Gef.: C 48,28 H 7,53 N 9,51 O 10,81 Cl 23,88

o-Carbäthoxyamino- α -dimethylaminomethyl-acrylophenon (XIII)

Ein Gemisch von 4,14 g (0,02 Mol) o-Carbäthoxyamino-acetophenon, 0,6 g (0,02 Mol) Paraformaldehyd, 1,63 g (0,02 Mol) Dimethylaminhydrochlorid, 7,5 ml Eisessig und 22,5 ml abs. Dioxan wird 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach zieht man das Lösungsmittelgemisch i. Vak. bei 50° ab, versetzt den Rückstand mit 80 ml Wasser und filtriert. Das Filtrat wird mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abtrennen wird die Wasserphase mit 100 ml Äther überschichtet, das Ganze auf 5° abgekühlt und unter ständigem Schütteln mit eiskalter Sodalösung alkalisiert. Man trennt die Wasserphase ab und schüttelt sie erneut mit 50 ml Äther aus. In die vereinigten Ätherphasen wird nach zweimaligem Waschen mit Wasser und 3stdg. Trocknung über Natriumsulfat so lange Chlorwasserstoff eingeleitet, bis sich der Äther über dem abgeschiedenen Salz geklärt hat. Nach 1stdg. Stehenlassen saugt man ab. Ausbeute: 1,7 g = 27% d. Th. Schmp. (nach mehrstdg. Trocknen i. Vak.) 167—169°. Schmp. der analysenreinen Substanz 173—174°.

$C_{15}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$ (312,8)	Ber.: C 57,59	H 6,77	N 8,97
	Gef.: C 57,77	H 6,89	N 9,45

1-N-Carbäthoxy-3-dimethylaminomethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocholin (XIV)

Eine Lösung von 1,56 g (0,005 Mol) XIII (Rohprodukt) in 10 ml 25proz. Salzsäure wird 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach zieht man die Salzsäure i. Vak. unter Erwärmen ab, versetzt den öligen Rückstand mit 10 ml abs. Äthanol/abs. Benzol (1 + 1) und bringt erneut i. Vak. zur Trockne. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation kristallisiert man den Rückstand aus 5 ml abs. Äthanol um. Ausbeute 1,1 g = 70,5% d. Th. Schmp. 143—144°.

$C_{15}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$ (312,8)	Ber.: C 57,59	H 6,77	N 8,97	O 15,34	Cl 11,33
	Gef.: C 57,39	H 6,79	N 9,45	O 15,46	Cl 11,22

o-Carbäthoxyaminophenyl-vinyl-keton (XV) und α,α -Bischlormethyl-o-carbäthoxyamino-acetophenon (XVI)

Ein Gemisch von 6,21 g (0,03 Mol) o-Carbäthoxyamino-acetophenon, 1,5 g (0,05 Mol) Paraformaldehyd und 20 ml abs. Dioxan wird unter gleichzeitigem Durchleiten von trockenem Chlorwasserstoff 3 Std. unter Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt. Danach zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den öligen Rückstand in 150 ml Äther auf, wäscht zweimal mit Wasser und trocknet einige Std. über Natriumsulfat. Dann wird der Äther abgezogen und das zurückbleibende Öl über Nacht in den Eisschrank gestellt. Der hierbei erhaltene Kristallkuchen wird mit 20 ml abs. Äther aufgerührt, bis der größte Teil in Lösung gegangen ist. Nach 3stdg. Stehen bei 5° saugt man scharf ab und kristallisiert den Rückstand aus 50 ml Ligroin um. Ausbeute an XVI: 1,7 g, Schmp. 80—81°.

Die Mutterlauge der ersten Kristallisation von XVI wird i. Vak. vom Äther befreit und der ölige Rückstand, aus dem sich nach mehrstdg. Stehenlassen erneut Kristalle abscheiden. Man rührt mit 10 ml abs. Äther auf, saugt nach längerem Stehenlassen bei 5° ab und kristallisiert den Rückstand aus 25 ml Ligroin um, wobei weitere 0,3 g XVI erhalten werden. Die ätherische Lösung von XV wird nach dem Abziehen des Äthers fraktioniert destilliert. Bei 80°/2 · 10⁻³ Torr geht zunächst ein in der Vorlage rasch erstarrender Anteil über, die Hauptfraktion (113—120°/2 · 10⁻³ Torr) enthält XV als Hauptbestandteil. Ausbeute 1,5 g.

XVI: $C_{13}H_{15}NO_3Cl_2$ (304,2)	Ber.: C 51,33	H 4,97	N 4,60	O 15,78	Cl 23,31
	Gef.: C 51,51	H 4,88	N 4,49	O 15,69	Cl 23,51