

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 377–384 (1979)

Zur Photocyclisierung von 4-Aminobutyrophenonen zu 2-Aminocyclobutanolen

Thomas Reusch, Tilo Schrauth † und Hermann J. Roth*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53 Bonn-Endenich.
Eingegangen am 29. Mai 1978

Es wird untersucht, wie weit das Prinzip der erstmals 1970 beobachteten Photocyclisierung von 3-Aminopropiophenonen zu 2-Aminocyclopropanolen^{1,2)} auch auf die Bildung von Vierringsystemen übertragbar ist. Es wird gezeigt, daß die Cyclisierungsrate von 4-Aminobutyrophenonen zu 2-Aminocyclobutanolen in erster Linie von der Substitution der Seitenkette und der Art des eingesetzten Amins abhängig ist.

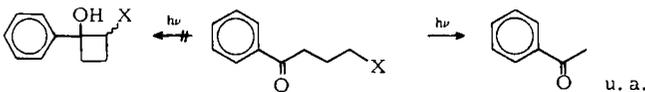
Photocyclisation of 4-Aminobutyrophenones to 2-Aminocyclobutanol

The photocyclisation of 3-aminopropiophenones leads to 2-aminocyclopropanols^{1,2)}. The application of this reaction to 4-aminobutyrophenones was investigated. It is shown that the formation of 2-aminocyclobutanol depends on the substituents on the aliphatic chain and on the nature of the amine used as starting material.

Photochemie der unsubstituierten 4-Aminobutyrophenone

1969 haben *Wagner* und *Kempainen*³⁾ im Rahmen kinetischer Arbeiten bei der Bestrahlung des 4-Dimethylaminobutyrophenons eine fast quantitative photochemische Spaltung des Moleküls im Sinne einer „Norrish-Typ-II-Reaktion“ zu Acetophenon und dem entsprechenden Enamin beobachtet. Aufgrund spektroskopischer Daten vermuteten sie die Bildung eines Cyclobutanol in äußerst geringen Ausbeuten, ohne jedoch ein solches Produkt isoliert zu haben.

Da *Roth*, *ElRaie* und *Schrauth*⁴⁾ bei weiteren Arbeiten über die Cyclisierung von 3-Aminopropiophenonen zu Aminocyclopropanolen eine Abhängigkeit der Stabilität der Dreiringe von den eingesetzten Aminen festgestellt hatten, erschien es sinnvoll, auch das 4-Morpholino- und 4-Piperidinobutyrophenon (**1a**, **1b**) zu bestrahlen. Doch auch hier kann aus den Bestrahlungsansätzen als stabiles Endprodukt nur Acetophenon, nicht aber eine cyclisierte Molekel isoliert werden (wobei auf die Isolierung der ebenfalls zu erwartenden Enamine verzichtet wurde).

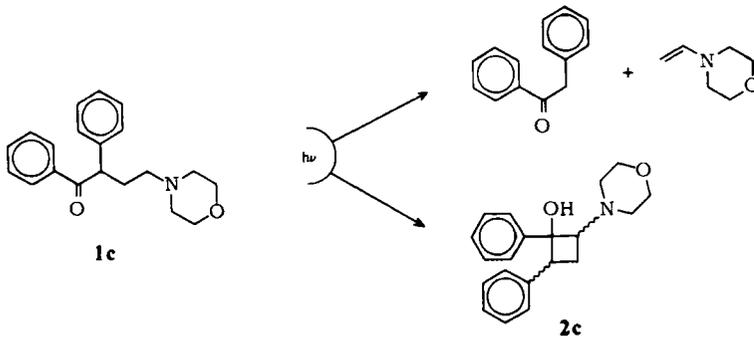


Somit ist wahrscheinlich gemacht, daß unsubstituierte Butyrophenone mit tertiären aliphatischen und cyclischen Aminogruppen in 4-Stellung fast ausschließlich im Sinne einer „Norrish-Typ-II-Spaltung“ reagieren.

Da bei nicht basisch substituierten Butyrophenonen Substituenten in der Seitenkette die Cyclisierung begünstigen⁵⁾, versuchten wir, auch bei den 4-Aminobutyrophenonen durch zusätzliche Substitution die angestrebten 2-Aminocyclobutanoole zu erhalten, um so u.U. neuartige Wirkstoffe des Phenylethanolamin-Typs zugänglich zu machen.

Photochemie der in der Seitenkette substituierten 4-Aminobutyrophenone

Bei der Bestrahlung der α -phenylsubstituierten Verbindungen 1c–f kann nur im Falle des Morpholinderivats ein Cyclobutanol erhalten werden. Die geringe Ausbeute von 15 % und der dc Nachweis von Desoxybenzoin lassen allerdings vermuten, daß auch hier β -Spaltung die vorherrschende Reaktion ist.



Überraschenderweise kann aus 1d–f kein Aminocyclobutanol erhalten werden. Dies deckt sich allerdings mit den Beobachtungen von Roth und Eiraie^{1,2)}, die bei Umsetzung von α -phenylsubstituierten Propiophenonen allein das Morpholinderivat cyclisieren konnten.

Die Bestrahlung der α -monomethylsubstituierten Aminobutyrophenone 1g–i liefert die gewünschten Cyclisierungsprodukte in 7–10proz. Ausbeute. Daß hier, anders als bei den α -phenylsubstituierten Verbindungen, auch die Piperidin- und Pyrrolidinderivate 1h–i zu den entsprechenden Aminocyclobutanolen 2h–i reagieren, zeigt, daß der Aminteil bei diesem Substitutionstyp keinen Einfluß auf die Cyclisierungsrate ausübt.

Durch Einführung einer zweiten Methylgruppe in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe kann die Spaltung des Moleküls weiter erschwert werden. So liefern die α -dimethylierten Verbindungen 1j–l die entsprechenden Aminocyclobutanole 2j–l in einer Ausbeute von 33–40 %. Während die Cyclisierungsrate bei Verbindungen mit cyclischen Aminen in 4-Stellung etwa gleich groß ist, führt die Bestrahlung des so-

wohl pharmakologisch als auch für spektroskopische Untersuchungen interessanten 4-Dimethylaminoderivats **1m** nicht zum erwarteten Cyclobutanol. Dieser Befund läßt vermuten, daß nicht nur Morpholin im speziellen, sondern cyclische Amine im allgemeinen die Stabilität der Vierringe begünstigen.

Durch Phenylsubstitution in β -Stellung zur Carbonylgruppe wird die Cyclisierung verhindert oder zumindest stark herabgesetzt⁶⁾. So konnte aus dem Bestrahlungsansatz der α , β -diphenylsubstituierten Verbindung **1n** nur das Spaltprodukt Desoxybenzoin, aber kein Aminocyclobutanol isoliert werden.

Die Kombination eines β -Phenylrings mit zwei Methylgruppen in α -Stellung (Verb. **1o**) liefert ein Cyclisierungsprodukt **2o** in 4proz. Ausbeute.

Photochemie der p-methyl-, α -dimethylsubstituierten 4-Aminobutyrophenone

Nicht nur um den Einfluß einer p-Methylsubstitution am Aromaten auf das photochemische Verhalten zu ermitteln, sondern auch im Hinblick auf spätere pharmakologische Untersuchungen, wurden die Verbindungen **1p–r** bestrahlt. Die Photoreaktion zeigt, daß die p-Methylgruppe keine Änderung der Cyclisierungsrate bewirkt. Die Ausbeuten an Aminocyclobutanolen liegen mit ca. 42 % in der gleichen Größenordnung wie die der Verbindungen **2j–l**.

Absicherung der Cyclobutanolstruktur

1. Sowohl Ausgangsstoffe als auch Photoprodukte haben die gleiche Elementaranalyse; eine mögliche Photodimerisierung wird durch die Aufnahme von Massenspektren ausgeschlossen. Für **2j** z.B. wird $M=261$ gefunden, was mit dem Molekulargewicht der angenommenen neuen Struktur übereinstimmt.

2. Schmelzpunkte, chemisches und physikalisches Verhalten sowie NMR- und IR-Spektren zeigen deutliche Unterschiede zu den Ausgangsketonen. ¹H-NMR-spektroskopisch gesehen, charakterisieren drei Merkmale den Übergang zur Cyclobutanolstruktur:

a) Die aufgrund des Anisotropieeffekts der Carbonylgruppe für aromatische Ketone typische, deutliche paramagnetische Verschiebung der ortho-Protonen wird im Cyclisierungsprodukt zwangsläufig nicht mehr beobachtet.

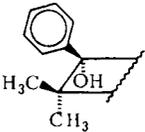
b) Ein neu auftretendes 1-Protonensignal z.B. bei $\delta = 4,00$ ppm im Spektrum von **2l** weist auf die gebildete tert. Hydroxylgruppe hin. Die Lage dieser OH-Bande ist offensichtlich von den sterischen Verhältnissen der Umgebung abhängig. Die Werte reichen von $\delta = 3,12–3,20$ ppm bei 2-Monomethyl – über $\delta = 3,60–3,70$ ppm bei 2,2-Dimethyl – bis zu $\delta = 4,47$ ppm bei 2-Phenylsubstitution und zeigen, daß bei zunehmender Substitution am C-Atom 2 eine deutliche paramagnetische Verschiebung auftritt.

c) Die durch die starre Vierringstruktur und entsprechende Substitution bedingte Inäquivalenz der beiden Methylgruppen läßt sich sehr gut an den Spektren der 2,2-

Dimethylverbindungen erkennen. Ihre Resonanzsignale fallen aus diesem Grunde nicht mehr wie bei den frei drehbaren Butyrophenonen zusammen. Darüber hinaus sind die Methylsignale der cyclischen Verbindungen gegenüber dem Methylsignal der Ausgangsketone erheblich diamagnetisch verschoben. Dieser Effekt ist bisher bei zahlreichen methylsubstituierten Cyclobutanolen beobachtet worden.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen stehen die IR-spektroskopischen Befunde. Die bei den Butyrophenonen stets auftretenden, in ihrer Lage sehr konstanten C=O-Banden bei $\nu = 1660\text{--}1685\text{ cm}^{-1}$, verschwinden beim Übergang zu den Cyclisierungsprodukten. Bei diesen erscheint die entsprechende OH-Absorption im Bereich $\nu = 3300\text{--}3460\text{ cm}^{-1}$.

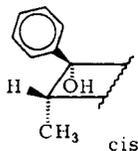
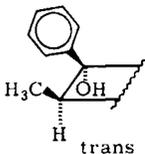
Stereochemie am C-2-Atom



Bei Cyclobutanolen, die am C-2-Atom gleichartig disubstituiert sind, ist keine Stereoisomerie in Bezug auf die C-1/C-2-Bindung möglich, jedoch kommt die Inäquivalenz der beiden Methylgruppen in der oben skizzierten Struktur oberhalb und unterhalb der Ringebene in den entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Signalen deutlich zum Ausdruck.

*Lewis und Hilliard*⁵⁾ finden für 1-Phenyl-2,2-dimethylcyclobutanol zwei isolierte Methylsingulets bei $\delta = 0,65\text{ ppm}$ und $\delta = 1,28\text{ ppm}$, wobei sie der zum Phenylring cis-ständigen Methylgruppe – bedingt durch Ringstromeffekt der Phenylgruppe – den niederen Wert zuordnen. Weiterhin können *Julia, Noël und Guégan*⁷⁾ im Falle des 1,2-Dimethylcyclobutanol zeigen, daß Signale von Methylgruppen cis-ständig zur Hydroxylgruppe paramagnetisch verschoben werden. Bei den von uns dargestellten Verbindungen finden wir ähnliche Verhältnisse. Die Werte für $-\text{CH}_3$ cis-ständig zum Phenylring liegen zwischen $\delta = 0,70\text{--}0,85\text{ ppm}$, im Gegensatz zur trans-ständigen Methylgruppe – und damit cis zur OH-Gruppe – bei $\delta = 0,85\text{--}1,00\text{ ppm}$. Die Differenz der Verschiebung ist offensichtlich auch von der Art des Aminsubstituenten in 4-Stellung abhängig. Für Piperidin- und Morpholin-Verbindungen beträgt sie sehr konstant etwa $0,3\text{ ppm}$, bei Pyrrolidinen nur $0,1\text{ ppm}$.

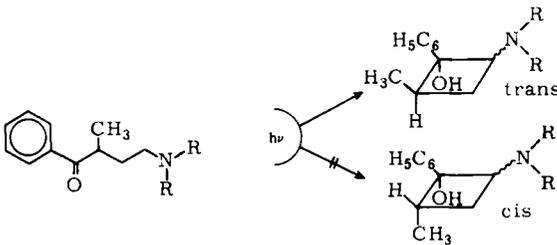
Cis-trans-Isomerie an der C-1/C-2-Bindung ist möglich bei allen 2-Monomethylderivaten.



Untersuchungen an 2-Methyl-1-phenyl-cyclobutanolen⁵⁾ haben gezeigt, daß auch hier die Methylsignale für cis- und trans-Verbindungen deutlich getrennt sind ($\delta = 0,60-0,70$ ppm für trans und $\delta = 1,06-1,32$ ppm für cis).

Interessant ist, daß nach *Lewis* und *Hilliard*⁵⁾ bei der Photocyclisierung von 2-Methylbutyrophenonen reines cis-Produkt ($\delta/\text{CH}_3 = 1,10$ ppm) entsteht. Die ¹H-NMR-Spektren unserer 2-Methylcyclobutanele **2g-i** weisen in allen Fällen nur ein Dublett für die -CH₃-Gruppe bei $\delta = 0,59-0,65$ ppm auf. Das zeigt, daß

- die Photocyclisierung, zumindest was die isolierten Produkte betrifft, ebenfalls stereoselektiv verläuft, und
- im Gegensatz zu im übrigen unsubstituierten 2-Methylbutyrophenon ausschließlich trans-Produkte erhalten werden.



Die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren der von uns dargestellten 4-Aminocyclobutanele in Bezug auf die Zuordnung der cis- oder trans-Konfiguration an der C-1/C-4-Bindung ist aufgrund des Protonenreichtums der eingesetzten Amine erheblich erschwert. Eine absolut sichere Zuordnung dürfte nur durch Röntgenstrukturanalyse möglich sein. Auffällig ist, daß bei den Pyrrolidinverbindungen **2i**, **l** und **r** zwei dem Stickstoff benachbarte Protonen erheblich paramagnetisch verschoben sind. Diese Protonen erscheinen bei $\delta = 2,8-3,3$ ppm, während die beiden anderen Protonen mit der Verschiebung von $\delta = 2,7$ ppm auftreten. Die aus diesem Befund resultierende Inäquivalenz der beiden dem Stickstoff benachbarten C-Atome wird sehr deutlich auch durch die ¹³C-NMR-Spektren bestätigt, wo diese beiden Kohlenstoffatome getrennt bei $\delta = 48,86$ und $54,64$ ppm erscheinen. Ob die Ursache dieser Besonderheit in der Nachbarschaft des Amins zur OH-Gruppe oder zum Phenylring zu suchen ist, kann nicht entschieden werden.

Experimenteller Teil

Die *Bestrahlungen* wurden mit einem 500 Watt-Hg-Hochdruckbrenner der Firma Hanau in einer Pyrexglas-Apparatur durchgeführt. Substanzmenge: 15–25 g der Aminoketone⁸⁾ als freie Base in 1100 ml trockenem Benzol. Der Reaktionsendpunkt wird dc ermittelt.

Aufarbeitung der Bestrahlungsansätze

Das Benzol wird bei 35° Badtemp. auf ca. 250 ml eingengt, 5mal mit kalter 1proz. Salzsäure extrahiert, die vereinigten salzsauren Auszüge gründlich mit Ether gewaschen und anschließend mit kalter, 2proz. Natriumhydroxid-Lösung alkalisiert. Das sich abscheidende Öl wird in Ether aufgenommen, die etherische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und schonend eingengt. Es verbleibt ein dunkelbraunes, zähflüssiges Öl.

Isolierung der kristallinen Cyclisierungsprodukte aus dem Rückstand

a) Nach Versetzen des Rückstands mit wenig Isopropanol fällt **2c** in feinen, farblosen Kristallen aus.

1-Hydroxy-4-morpholino-1,2-diphenyl-cyclobutan (2c)

Schmp. 126–128° (Isopropanol). Ausb.: 15,5 % d.Th. C₂₀H₂₃NO₂ (309,4) Ber.: C 77,6, H 7,49, N 4,5; Gef.: C 76,8, H 7,38, N 4,5.

b) Nach Zugabe von wenig Cyclohexan zum Rückstand und Stehenlassen in der Kälte während 1 h fallen **2g–i** in feinen, farblosen Kristallen aus.

1-Hydroxy-2-methyl-4-morpholino-1-phenyl-cyclobutan (2g)

Schmp. 118–121°. Ausb.: 4,7 % d.Th. C₁₅H₂₁NO₂ (247,3); Ber.: C 72,9, H 8,56, N 5,7; Gef.: C 72,7, H 8,64, N 5,6.

1-Hydroxy-2-methyl-1-phenyl-4-piperidino-cyclobutan (2h)

Schmp. 131–133°. Ausb.: 6,5 % d.Th. C₁₆H₂₃NO (245,4); Ber.: C 78,3, H 9,45, N 5,7; Gef.: C 78,4, H 9,22, N 5,9.

1-Hydroxy-2-methyl-1-phenyl-4-pyrrolidino-cyclobutan (2i)

Schmp. 81–83°. Ausb.: 10,3 % d.Th. C₁₅H₂₁NO (231,3); Ber.: C 77,9, H 9,15, N 6,1; Gef.: C 77,7, H 9,20, N 6,1.

c) Nach Anreiben des Rückstands mit Diisopropylether fallen **2j–l** als farblose, gut ausgebildete Kristalle aus.

1-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-morpholino-1-phenyl-cyclobutan (2j)

Schmp. 136–139° (Diisopropylether). Ausb.: 33,1 % d.Th. C₁₆H₂₃NO₂ (261,3); Ber.: C 73,6, H 8,87, N 5,4; Gef.: C 73,3, H 9,08, N 5,4.

1-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-phenyl-4-piperidino-cyclobutan (2k)

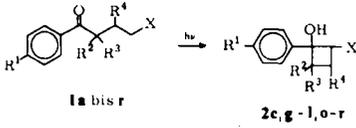
Schmp. 128–130° (Diisopropylether). Ausb.: 41,1 % d.Th. C₁₇H₂₅NO (259,4); Ber.: C 78,7, H 9,71, N 5,4; Gef.: C 78,5, H 9,61, N 5,3.

1-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-phenyl-4-pyrrolidino-cyclobutan (2l)

Schmp. 96–98° (Diisopropylether). Ausb.: 42,2 % d.Th. C₁₆H₂₃NO (245,3); Ber.: C 78,3, H 9,45, N 5,7; Gef.: C 78,0, H 9,46, N 5,7.

d) Der Rückstand wird mit wenig Isopropanol versetzt. Nach 24stdg. Stehen bei –15° bilden sich Kristallisationskeime. Nach Anreiben erhält man **2p–r** in farblosen, feinen Kristallen.

Tab. 1: Übersicht über die durchgeführten Cyclisierungsversuche



Ausgangsprodukt	Cyclisierungsprodukt	R 1	R 2	R 3	R 4	X
1a	—	H	H	H	H	
1b	—	H	H	H	H	
1c	2c	H		H	H	
1d	—	H		H	H	
1e	—	H		H	H	
1f	—	H		H	H	
1g	2g	H	-CH ₃	H	H	
1h	2h	H	-CH ₃	H	H	
1i	2i	H	-CH ₃	H	H	
1j	2j	H	-CH ₃	-CH ₃	H	
1k	2k	H	-CH ₃	-CH ₃	H	
1l	2l	H	-CH ₃	-CH ₃	H	
1m	—	H	-CH ₃	-CH ₃	H	
1n	—	H		H		
1o	2o	H	-CH ₃	-CH ₃		
1p	2p	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	
1q	2q	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	
1r	2r	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	

1-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-morpholino-(4'-tolyl)-cyclobutan (2p)

Schmp. 129–131° (Isopropanol). Ausb.: 38,1 % d.Th. $C_{17}H_{25}NO_2$ (275,4); Ber.: C 74,1, H 9,15, N 5,1; Gef.: C 74,0, H 8,94, N 5,0.

1-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-piperidino-1-(4'-tolyl)-cyclobutan (2q)

Schmp. 66–67° (Isopropanol). Ausb.: 42,9 % d.Th. $C_{18}H_{27}NO$ (273,4); Ber.: C 79,1, H 9,95, N 5,1; Gef.: C 79,2, H 10,06, N 5,0.

1-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-pyrrolidino-1-(4'-tolyl)-cyclobutan (2r)

Schmp. 115–119° (Isopropanol). Ausb.: 44,1 % d.Th. $C_{17}H_{25}NO$ (259,4); Ber.: C 78,7, H 9,71, N 5,4; Gef.: C 78,9, H 9,80, N 5,4.

1-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-morpholino-1,3-diphenyl-cyclobutan (2o)

Das Benzol wird bei 30° Badtemp. vollständig abgezogen. Der dunkelbraune, viskose Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 0,02 mesh "Merck") fraktioniert (Elutionsgemisch = Petrolether:Chloroform:Aceton = 110:60:15). Neben Isobutyrophenon und zwei weiteren Produkten, die nicht weiter untersucht wurden, gewinnt man **2o** als gelbes, zähflüssiges Öl. Dieses kristallisiert nach Zugabe von einigen Tropfen Ethanol durch, die Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 179–184°. Ausb.: 3,8 % d.Th. $C_{22}H_{27}NO_2$ (337,4); Ber.: C 78,3, H 8,07, N 4,2; Gef.: C 77,4, H 8,02, N 4,0.

Die beschriebenen Substanzen sind gut löslich in Aceton, Chloroform und Ether, schlecht löslich in Cyclohexan, Isopropylether und Isopropanol, unlöslich in Wasser.

Literatur

- 1 H.J. Roth und M.H. ElRaie, *Tetrahedron Lett.* 1970, 2445.
- 2 H.J. Roth und M.H. ElRaie, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 305, 213 (1972).
- 3 P.J. Wagner und A.E. Kemppainen, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3085 (1969).
- 4 H.J. Roth, M.H. ElRaie und T. Schrauth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 584 (1974).
- 5 F.D. Lewis und T.A. Hilliard, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3852 (1972).
- 6 P.J. Wagner, P.A. Kelso und A.E. Kemppainen, *Mol. Photochem.* 2 (1), 81 (1970).
- 7 M. Julia, Y. Noël und R. Guégan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, (9), 3742.
- 8 T. Reusch und H.J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 369 (1979).

[Ph 7]