

2349. H. Böhme, G. Berg und H. Schneider

Über Derivate des Methyl-(β -phenylamino-vinyl)-ketons

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/L.

(Eingegangen am 5. Dezember 1963)

*E. Thielepape*¹⁾ hielt das von ihm aus dem Natriumsalz des Formyl-acetons (I) und Anilin-hydrochlorid gewonnene Kondensationsprodukt für die Schiffsche Base IV. Fast 25 Jahre später zeigten *K. Bowden*, *E. A. Braude*, *E. R. H. Johnsen* und *B. C. L. Weedon*²⁾, daß die Substanz in Wirklichkeit das isomere 1-Phenylamino-buten-(1)-on-(3) (V) war. Verbindungen dieses Typs wurden von den letztgenannten Autoren²⁾ durch Addition primärer Amine an Äthynyl-ketone (II) gewonnen, von *M. Julia*³⁾ sowie *G. Inouye*⁴⁾ andererseits durch Umsetzung von β -Chlorvinylketonen (III) mit Aminen und von *G. Shaw*⁵⁾ schließlich durch alkalische Hydrolyse von Acetyl-isoxazolidinen (VI), wobei der letztgenannte Autor die Struktur Schiff-scher Basen annahm.

Ein bequemer Weg zur Gewinnung der gleichen Verbindungen ist die Umsetzung von Acetessigaldehyd-dimethylacetal (VII) mit primären Aminen⁶⁾. Anilin selbst reagiert zwar unter Beteiligung von 2 Molekeln und Bildung der durch Umsetzung von Methyl- β -chlorvinyl-keton und Anilin bereits von *A. Ya. Yakubovich* und *E. N. Merkulova*⁷⁾, von *M. Julia*³⁾ sowie von *G. Inouye*⁴⁾ bereits beschriebenen Schiff-schen Base des 1-Phenylamino-buten-(1)-on-(3) (VIII). Kernsubstituierte Aniline bilden hingegen die entsprechend substituierten Derivate des Methyl-(β -phenylaminovinyl)-ketons (V). Wir haben Verbindungen dieses Typs (Va—Vh) hergestellt, die durch die Natur der Aminkomponente in pharmazeutischer Beziehung von Interesse waren. Gemessen wurden auch in allen Fällen die UV-Absorptionen in methanol. Lösungen, da die starke langwellige Bande der unsubsti-

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 129 (1922).

²⁾ J. chem. Soc. (London) 1946, 45.

³⁾ Ann. Chimie [12] 5, 595 (1950).

⁴⁾ Nippon Kagaku Zasshi 75, 732 (1954); C. A. 51, 13806 (1957).

⁵⁾ J. chem. Soc. (London) 1952, 3428.

⁶⁾ Vgl. *W. Franke* und *R. Kraft*, Angew. Chem. 67, 395 (1955), wo diese Verbindungen allerdings als Schiffsche Basen aufgefaßt werden, dgl. in DBP 946137 der Chemischen Werke Hüls AG (Erf. *H. Bueren* und *W. Franke*).

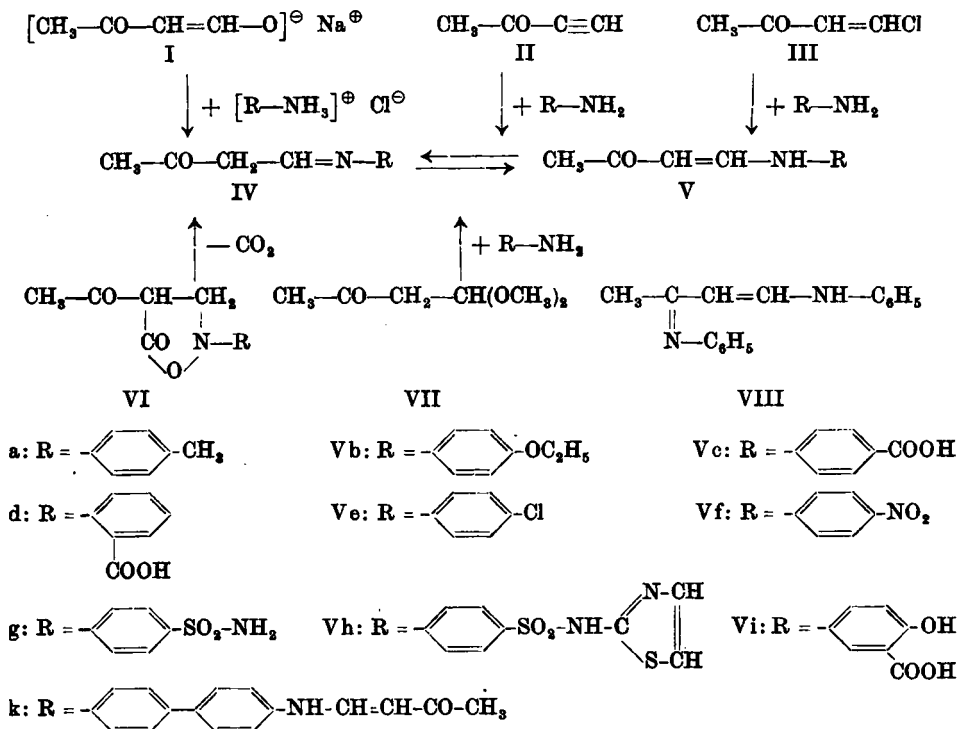
⁷⁾ J. Gen. Chem. (USSR) 16, 55 (1946); C. A. 41, 91 (1947).

tuerten Verbindung bei $338 \text{ m}\mu^2$) auf die Möglichkeit einer Anwendung als Strahlenschutzmittel hinwies.

Für die Richtigkeit der Struktur dieser Verbindungen als Abkömmlinge des β -Amino-vinyl-ketons V sprechen die IR-Spektren⁸⁾ im festen Zustand (KBr-Preßling), die bei allen untersuchten Substanzen im Gebiet zwischen $5,5\text{--}6,2 \mu$ nur jeweils eine Bande zwischen $6,0\text{--}6,1 \mu$ zeigen. Eine unkonjugierte Carbonylgruppe, wie sie für Schiffische Basen vom Typ IV charakteristisch ist, kann also nicht vorliegen.

Va, Vb, Ve und Vh erwiesen sich bei Prüfungen an der Maus auf Tumorstärke (Friend-Virus-Leukämie) in Dosierungen, die von der Dosis tolerata maxima abgeleitet sind, als unwirksam. Zu einem negativen Ergebnis führten auch Untersuchungen auf Virus-Wirksamkeit und chemotherapeutische Aktivität.

Den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten und die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen, den *Chemischen Werken Hüls AG* für die Überlassung von Chemikalien.



⁸⁾ Über IR-Spektren von α,β -ungesättigten β -Ketoaminen siehe auch N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, E. L. Frank und D. J. Wallace, J. Amer. chem. Soc. 71, 3337 (1949), sowie G. O. Dudek und R. L. Holm, J. Amer. chem. Soc. 84, 2691 (1962).

Zusammenfassung

Durch verschiedenartige Substituenten am Benzolkern charakterisierte Abkömmlinge des 1-Phenylamino-buten-(1)-on-(3) wurden durch Umsetzung von Acetessigaldehyd-dimethylacetal und primären aromatischen Aminen gewonnen.

Beschreibung der Versuche

1-Phenylamino-buten-(1)-phenylimin-(3) (VIII)

1,9 g frisch destilliertes Anilin wurden in 5 ml Wasser mit der zur Lösung erforderlichen Menge Salzsäure versetzt. Unter Eiskühlung wurden 2,7 g VII hinzugegeben. Nach 24stdg. Stehenlassen im Kühlschrank wurde in der dunkelrot gefärbten Mischung durch Reiben mit einem Glasstab Kristallisation ausgelöst und abermals 15 Std. im Kühlschrank belassen. Der orangefarbene Niederschlag des Hydrochlorids von VIII wurde abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und aus Essigester/Methanol umkristallisiert. Goldgelbe Blättchen, Schmp. 201–202° (Zers.)⁹, Ausbeute: 1,2 g (47% d. Th.).

$C_{16}H_{17}N_2Cl$ (272,8)	Ber.: C 70,45	H 6,28	Cl 13,00
	Gef.: C 70,36	H 6,56	Cl 13,02

1-(4'-Methyl-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Va)

21,4 g p-Toluidin wurden in 500 ml Wasser und 10 ml 36proz. Salzsäure gelöst, bei 80° 26,4 g VII in 500 ml Wasser zugefügt und bis zur beginnenden Ausscheidung von Kristallen weiter erwärmt. Nach 24stdg. Stehenlassen im Kühlschrank wurde abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Fast farblose Prismen, Schmp. 112° (Metallblock¹⁰). Ausbeute: 15,0 g (43% d. Th.), $\lambda_{\max}$ 6,08 μ sowie 340 m μ /log ϵ 4,45.

$C_{11}H_{13}NO$ (175,2)	Ber.: C 75,40	H 7,48
	Gef.: C 75,27	H 7,53

1-(4'-Äthoxy-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Vb)

27,4 g p-Phenetidin wurden unter gelindem Erwärmen im Gemisch von 20 ml 36proz. Salzsäure und 500 ml Wasser gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 26,4 g VII zugefügt, sowie unter kräftigem Umschütteln allmählich 100 ml 36proz. Salzsäure. Die ausgefallenen Kristalle wurden wie bei Va aufgearbeitet und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Gelbe Prismen, Schmp. 129° (Metallblock¹⁰), Ausbeute: 14,0 g (34% d. Th.), $\lambda_{\max}$ 6,01 μ sowie 345 m μ /log ϵ 4,41.

$C_{12}H_{15}NO_2$ (205,3)	Ber.: C 70,20	H 7,37	N 6,82
	Gef.: C 70,12	H 7,30	N 6,79

1-(4'-Carboxy-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Vc)

1,3 g VII in 50 ml Wasser wurden unter Eiskühlung zur Lösung von 1,4 g p-Aminobenzoessäure im Gemisch von 5 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser gegeben. Der sich sofort bildende flockige Niederschlag wurde wie bei Va aufgearbeitet und aus Methanol

⁹) Schmp. sind im Roth-Apparat bestimmt, wenn nichts anderes angegeben ist.

¹⁰) Vgl. H. Böhme und H.-P. Teltz, Dtsch. Apotheker-Ztg. 95, 153 (1955).

umkristallisiert. Gelbe Prismen, Schmp. 213—215°, Ausbeute: 1,8 g (88% d. Th.), $\lambda_{\max}$ 345 m μ /log ϵ 4,65.

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205,2)	Ber.: C 64,38	H 5,40
	Gef.: C 64,26	H 5,54

107,2; 93,5 mg Subst.: Ber.: 5,22; 4,56 ml; Gef.: 5,20; 4,60 ml 0,1 n NaOH (Phenolphthalein).

1-(2'-Carboxy-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Vd)

Analog Vc wurden ausgehend von 1,4 g Anthranilsäure 1,7 g (83% d. Th.) Vd in Form gelber Prismen (aus Benzol) vom Schmp. 153—154° (Zers.) erhalten. $\lambda_{\max}$ 347 m μ /log ϵ 4,48.

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205,2)	Ber.: C 64,38	H 5,40
	Gef.: C 64,11	H 5,57

1-(4'-Chlor-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Ve)

19,8 g VII in 500 ml Wasser wurden zur Lösung von 19,1 g p-Chloranilin in 500 ml Wasser und 50 ml 36proz. Salzsäure gegeben. Das Gemisch wurde bis zur beginnenden Trübung erhitzt und dann wie bei Va aufgearbeitet. Fast farblose Prismen (aus Methanol/Wasser), Schmp. 115° (Metallblock)¹⁰. Ausbeute: 19,0 g (67% d. Th.), $\lambda_{\max}$ 6,08 μ sowie 340 m μ /log ϵ 4,52.

$C_{10}H_{10}ClNO$ (195,7)	Ber.: C 61,39	H 5,15
	Gef.: C 61,27	H 5,28

1-(4'-Nitro-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Vf)

Analog Vc wurden ausgehend von 1,4 g p-Nitro-anilin 1,5 g (72% d. Th.) kleiner, gelber Prismen vom Schmp. 187° (nach Sublimation und Umkristallisieren aus verd. Methanol) erhalten. $\lambda_{\max}$ 6,05 μ sowie 375 m μ /log ϵ 4,60.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206,2)	Ber.: C 58,24	H 4,89
	Gef.: C 58,36	H 5,16

1-(4'-Sulfonamido-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Vg)

Analog Vc wurden ausgehend von 1,7 g Sulfanilamid nach Umkristallisieren aus Wasser 1,5 g (62% d. Th.) fast farbloser Schuppen vom Schmp. 195—196° (Zers.) erhalten. $\lambda_{\max}$ 6,10 μ sowie 338 m μ /log ϵ 4,60.

$C_{10}H_{12}N_2O_3S$ (240,3)	Ber.: C 49,98	H 5,04
	Gef.: C 49,89	H 5,16

1-[4'-(2-Thiazolyl)-sulfonamido-phenylamino]-buten-(1)-on-(3) (Vh)

25,5 g Sulfanilamidthiazol wurden in 300 ml n HCl gelöst, bei Raumtemperatur mit 13,2 g VII versetzt und mit Wasser auf 1000 ml verdünnt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde wie bei Va aufgearbeitet und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Prismen, Schmp. 246° (Metallblock)¹⁰, Ausbeute: 19,0 g (59% d. Th.), $\lambda_{\max}$ 342 m μ /log ϵ 4,61.

$C_{13}H_{13}N_3O_3S_2$ (323,4)	Ber.: C 48,28	H 4,05
	Gef.: C 48,53	H 4,28

1-(4'-Hydroxy-3'-carboxy-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (Vi)

Zur Lösung von 2,1 g p-aminosalicylsaurem Natrium in 50 ml Wasser wurde eine Mischung von 1,3 g VII und 20 ml n HCl gegeben. Bei kurzem Erwärmen schied sich ein flockiger, gelber Niederschlag aus, der wie bei Va aufgearbeitet wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester gelbe Schuppen, Schmp. 177—178° (Zers.). Ausbeute: 1,6 g (72% d. Th.), λ_{max} 347 m μ /log ϵ 4,66.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (221,2)	Ber.: C 59,72	H 5,01
	Gef.: C 59,52	H 5,11

[Diphenylen-(4,4')]-bis-[amino-buten-(1)-on-(3)] (Vk)

Aus 2,6 g VII und 1,8 g Benzidin wurden analog Vc 2,4 g (75% d. Th.) Vk als orange-farbene Schuppen (aus Xylol) vom Schmp. 254—255° (Zers.) erhalten. λ_{max} 6,09 μ sowie 375 m μ /log ϵ 4,84 (in n-Butanol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (320,4)	Ber.: C 74,97	H 6,29	N 8,74
	Gef.: C 75,07	H 6,41	N 8,45

Anschrift: Prof. Dr. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6.

2350. H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt

Über Isothiochroman-1-carbonsäure und ihre Abkömmlinge

2. Mitt. über Untersuchungen in der Isothiochroman-Reihe¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 5. Dezember 1963)

Wir haben kürzlich gezeigt¹⁾, daß bei der Einwirkung von Chlor auf Isothiochroman (I) 1-Chlor-isothiochroman (II) entsteht, eine nicht destillierbare und schwierig zu reinigende Verbindung, die als α -halogenierter Thioäther deren typisches, sehr mannigfaltiges Reaktionsvermögen zeigt²⁾. II liefert beispielsweise mit Alkyl- oder Aryl-magnesium-halogeniden 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-isothiochromane, mit Alkoholen 1-Alkoxy-isothiochromane, mit Mercaptanen 1-Alkylmercapto-isothiochromane und mit sekundären Aminen 1-Dialkylamino-isothiochromane. Eine Sonderstellung nimmt die Umsetzung mit Metallocyaniden ein, die zu einer C—C-Verknüpfung führt und über die an dieser Stelle berichtet werden soll.

Beim Zusammengeben von 1-Chlor-isothiochroman (II) und Quecksilber(II)-cyanid tritt unter starker Erwärmung und Verfärbung Umsetzung ein, und man erhält in einer Ausbeute von etwa 70% der Theorie farblose Kristalle von 1-Cyan-

¹⁾ 1. Mitt.: H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Chem. Ber. 97, 179 (1964).

²⁾ H. Böhme, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1610 (1936); H. Böhme, H. Fischer und R. Frank, Liebigs Ann. Chem. 563, 54 (1949).