

59)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

314. Band, Heft 8, Seite 669—674

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Ortho-Effekte in 1-(o-Aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen und ihren Hydrierungsprodukten, 2. Mitt.¹⁾

o-Aminomethyl-benzalacetone und ihre Hydrierungsprodukte, Teil 1

Klaus K. Mayer, Theodor Poettinger und Wolfgang Wiegreb^{*)**)}

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 669–674 (1981)

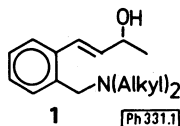
Ortho-Effekte in 1-(o-Aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen und ihren Hydrierungsprodukten, 2. Mitt.¹⁾**o-Aminomethyl-benzalacetone und ihre Hydrierungsprodukte, Teil 1**Klaus K. Mayer, Theodor Poettinger und Wolfgang Wiegrebe^{*)**)}

Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,
8400 Regensburg
Eingegangen am 28. Oktober 1980

Die Herstellung der Verbindungen 3–13 wird beschrieben.

Ortho effects in 1-(2-Aminomethylaryl)-1-buten-3-ones and Their Hydrogenation Products, II: 2-(Aminomethyl)phenylmethylenacetones and Their Hydrogenation Products, I

The preparations of the compounds 3–13 are described.



Die in einer folgenden Publikation beschriebenen Fragmentierungszüge von 1-(o-Aminomethylaryl)-buten(1)-ol(3)yl-Derivaten vom Typ 1 lassen sich nur als ortho-Effekte zwanglos erklären. Damit wurden bereits im frühen Stadium unserer Untersuchungen Verbindungen notwendig, die in der Benzylamin-Gruppe von 1 deuteriert sind. Bei den in der 1. Mitt.¹⁾ beschriebenen Naphthalin-Derivaten hätte bereits 2,3-Dimethoxy-naphthalin-6-carbonsäure mit LiAlD_4 reduziert werden müssen, gefolgt von Tosylierung des prim. Alkohols und LiAlD_4 -Reduktion zum 2,3-Dimethoxy-6-trideuteromethyl-naphthalin als Ausgangsmaterial der dort beschriebenen Verbindungen in deuterierter Form. Dieses Verfahren wäre zu aufwendig gewesen, wir arbeiteten daher mit einfacheren Modellsystemen, deren Herstellung nachstehend beschrieben wird. Dabei boten sich Phthalsäureanhydrid und Phthalaldehydsäure als Edukte an (s. Abb. 2).

Die Darstellung der Modellsubstanzen erwies sich als schwierig. Die Reduktion von 2²⁾ mit LiBH_4 in Methanol gelang trotz zahlreicher Varianten nicht: Es wurde stets Ausgangsmaterial zurückerhalten. Bei der Umsetzung mit LiAlH_4 wurde erwartungsgemäß auch die Amidfunktion angegriffen, und wir erhielten das Hydroxymethylbenzylamin 3. – Durch LiAlD_4 -Reduktion entstand das tetradeuterierte Analoge 4. Im MS von 4

^{**) Herrn Prof. Dr. Knabe sehr herzlich zum 60. Geburtstag gewidmet}



R'	R''	R'	R''
2 : CO-OCH ₃	CO-N(Et) ₂	8 : COCl	CO-N(Et) ₂
3 : CH ₂ OH	CH ₂ -N(Et) ₂	9 : CH=O	"
4 : CD ₂ OH	CD ₂ -N(Et) ₂	10 : CO-N(Et) ₂	"
5 : CH=O	CH ₂ -N(Et) ₂	11 :	"
6 : COOH	"	12 :	CH ₂ -N(Et) ₂
7 : "	CO-N(Et) ₂	13 :	CD ₂ -N(Et) ₂

Ph331.2

entsteht das Diethylammoniumion m/z 75 (100 %) durch Übertragung von D und H aus der -CD₂-OH-Gruppe.

3 ließ sich durch Oxidation mit aktivem MnO₂ nur mit minimaler Ausbeute in den Aldehyd 5 überführen. Wir erhielten ein Reaktionsgemisch aus vier Komponenten, das durch PSC getrennt wurde. Aus der Zone mit zweithöchstem RF erhielten wir 5, das durch NMR- und Massenspektroskopie charakterisiert wurde (s. exp. Teil). Daneben tritt die entspr. Benzoesäure 6 auf. Da somit 5 für die weitere Umsetzung nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand, suchten wir nach einem anderen Reaktionsweg, um einen Verknüpfungspunkt für die Seitenkette aufzubauen. Aus der Carbonsäure 7²⁾ stellten wir das Phthalsäure-amid-chlorid 8³⁾ her. Durch *Rosenmund*-Reduktion⁴⁾⁵⁾ wollten wir 8 zum 2-Formyl-benzamid 9 reduzieren.

Aus dem Reaktionsgemisch konnten wir chromatographisch drei Produkte isolieren: Wir erhielten N-Ethyl-phthalimid, daneben 9 in geringerer Ausbeute. Für das Auftreten des Hauptproduktes 10 der Reaktion haben wir keine schlüssige Erklärung: Durch spektroskopische Methoden und durch Vergleich mit authentischem Material wurde es als Phthalsäure-(N,N-diethyl)-diamid identifiziert. Sein Anteil an der Gesamtausbeute lag über 80 %.

Da die *Rosenmund*-Reaktion trotz einiger Varianten unzureichende Mengen 9 lieferte, versuchten wir, das Säurechlorid 8 mit NaBH₄ oder LiBH₄ zu reduzieren. In Methanol als Lösungsmittel mit einem großen Überschuß an Reduktionsmittel erhielten wir stets 2 als einziges Produkt, Reaktion in inerten Lösungsmitteln (Ether, THF, Dioxan) in heterogener Phase führte nur zu komplexen Reaktionsgemischen, aus denen wir kein Produkt rein isolieren konnten.

Phthalaldehydsäure als Edukt

Mit relativ guten Ausbeuten gelangen die Umsetzungen von Phthalaldehydsäure mit SOCl₂ und die anschließende Reaktion des Aldehyd-Säurechlorids mit Diethylamin zum Amid 9. Das Produkt 11 der Aldolkondensation mit Aceton wurde durch NMR- und Massenspektroskopie charakterisiert. Im MS entsteht der basepeak durch Aceton-Ver-

lust: Diese Reaktion tritt auch bei anderen 1-(o-Aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen auf und ist in der 1. Mitt. dieser Reihe erklärt¹⁾.

Bei der Reduktion von **11** mit LiAlH_4 bzw. LiAlD_4 erhielten wir nicht die erwarteten 2-(3'-Hydroxbuten(1')-N,N-diethyl-benzylamine, sondern durch gleichzeitige Reduktion der Doppelbindung die Butanol-Derivate **12** und **13**. Der Reaktionsverlauf wird in der 3. Mitt. dieser Reihe besprochen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.¹⁾.

Für die DC, PSC und SC wurden folgende stationäre Phasen verwendet:

SiO_2 (DC): Merck 5554 DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, SiO_2 (PSC): Merck 5717 PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, SiO_2 (SC): Merck 7734 Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM), Al_2O_3 (DC): Merck 5550 DC-Alufolien Al_2O_3 60 F₂₅₄ neutr. Typ E, Al_2O_3 (PSC): Merck 5726 PSC-Fertigplatten Al_2O_3 150 F₂₅₄ Typ T, Al_2O_3 (SC): Merck 1097 Al_2O_3 90, Akt. II–III nach Brockmann; sc-Trennungen wurden durch DC an der entspr. stationären Phase verfolgt. Chromatogramme wurden mit Dragendorff's Reagens (Munier und Machboef) und Dinitrophenylhydrazin-Lösung (Reagens DAB 7) angefärbt. Alle Fließmittel (FM) wurden durch Destillation gereinigt. Keine Kammersättigung.

2-Hydroxymethyl-N,N-diethylbenzylamin (**3**)

4,42 g (0,02 mol) **7** wurden in 100 ml THF gelöst und langsam unter Eiskühlung zu 1,14 g (0,03 mol) LiAlH_4 in 50 ml absol. THF getropft. Es wurde 1 h im Eisbad gerührt, dann 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von ca. 100 ml THF wurden 250 ml Ether zugegeben und überschüssiges LiAlH_4 durch wenig Wasser zerstört. Der Niederschlag wurde mit Ether gewaschen, der Ether abgedampft und der farblose ölige Rückstand i. Vak. destilliert (Sdp._{0,3} 70–75°).

Ausb. 3.4 g (88 %). MS (70 eV): $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ m/e 193 (20 % M^+), 192 (8 %), 178 (15 %), 164 (4 %), 146 (4 %, *129.97), 121 (28 %), 120 (50 %), 119 (40 %, *118.00), 93 (29 %, *71.48), 91 (37 %, *69.59), 74 (100 %).

¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.04 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 2.48 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 3.60 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-N}$), 4.55 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 7.05–7.15 (m; 5 H, 4 O-H und OH).

N,N-diethyl-dideutero-aminomethyl-2-(dideutero-hydroxymethyl)-benzol (**4**)

7.7 g **7** wurden in 85 ml absol. THF gelöst und bei 0° zu 2 LiAlD_4 in 40 ml absol. THF getropft. Aufarbeitung s. **3**. Ausb. 4.5 g (67 %). IR (Film): 3100–3600 cm^{-1} (OH). MS (70 eV): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{D}_4\text{NO}$ m/e 197 (21 % M^+), 182 (15 %), 167 (4 %), 125 (25 %), 124 (8 %), 123 (44 %), 122 (30 %), 121 (20 %), 97 (27 %), 95 (9 %), 94 (25 %), 93 (13 %), 75 (100 %, *28.55).

¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.00 (t, J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 2.51 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 7.15–7.20 (m; 5H, 4 O-H und OH).

2-(N,N-Diethyl-aminomethyl)-benzaldehyd (**5**)

2 g **3** wurden in 25 ml absol. CCl_4 gelöst und mit 10 g akt. MnO_2 (Merck) bei Raumtemp. 8 h, dann mit weiteren 5 g MnO_2 über Nacht gerührt. Das Filtrat wurde dc untersucht ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CHCl}_3$): Im UV₂₅₄

vier Flecke, von denen drei mit Dragendorff's Reagens und einer zusätzlich mit Dinitrophenylhydrazin reagierten. PSC an $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CHCl}_3$, Laufstrecke 18 cm, Detektion durch UV und teilweises Besprühen mit den obigen Reagenzien. Elution nach Abheben der stationären Phase mit CH_2Cl_2 . Oberste Zone: Spuren, nicht identifiziert. Zweitoberste Zone: 5.

MS (70eV): $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ m/e 191 (23 % M^+), 176 (12 %, *162.17), 162 (89 %, *137.40), 148 (37 %, *124.45), 134 (42 %, *110.84), 119 (76 %), 118 (30 %, *117.00), 91 (100 %, *69.59), 72 (48 %), 65 (26 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.00 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$), 2.49 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N- CH_2 -), 3.88 (s; 2H, O-CH_2 -N<), 7.10–7.95 (m; 4H, O-H), 10.46 (s; 1H, O-CHO).

Drittoberste Zone: Ausgangsmaterial. Unterste Zone: Neben zwei nicht identifizierbaren Verunreinigungen vor allem o-(N,N-Diethyl-aminomethyl)-benzoesäure (**6**)⁶, die durch MS und Vergleich mit authentischem Material identifiziert wurde. MS (70eV): $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ m/e 207 (25 % M^+), 192 (10 %, *178.08), 190 (4 %), 178 (100 %, *153.06), 162 (10 %), 160 (22 %, *143.82).

Phthalsäure-mono-(N,N-diethylamid)-chlorid (**8**)⁷

15 g **7** wurden in 200 ml absol. CHCl_3 gelöst und bei Raumtemp. mit 25,9 g SOCl_2 und 20 ml absol. Chloroform versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbad 2 h unter Rückfluß erhitzt, dann wurden überschüssiges SOCl_2 und Chloroform i. Wasserstrahlvak. abgezogen, der gelbbraune Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle färbten sich am Licht gelb. Ausb. 11,5 g (70 %). Schmp. 103–105°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (239.6) Ber. Cl 14.8 N 5.8 Gef. Cl 14.5 N 5.6. IR (KBr): 1680 (COCl), 1692 cm^{-1} (CON). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.33 (t; J = 7 Hz; 6H, 2 N- CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$), 3.76 (q; J = 7 Hz, 2 N- CH_2 -), 7.75–7.90 (m; 4H, O-H).

Rosenmund-Reduktion des Säurechlorids **8**

200 ml absol. Xylol und 2 g Pd/BaSO_4 (10 % Pd) wurden zum Sieden erhitzt; 50 ml Xylol wurden abdestilliert, um eventuell vorhandenes H_2O zu entfernen. Dabei wurde mit getrocknetem N_2 gespült. Nach Abkühlen wurden im N_2 -Gegenstrom 3 Tr. Chinolin-Schwefel und 24 g **8** zugegeben. Es wurde ein lebhafter H_2 -Strom eingeleitet und erneut zum Sieden erhitzt. Das entweichende Gas wurde durch eine Waschflasche mit Wasser geleitet, die HCl-Entwicklung durch Titration mit 1N-NaOH verfolgt. Nachdem die berechnete Menge NaOH verbraucht war (ca. 7 h), wurde die Apparatur erneut mit N_2 geflutet, die Reaktionslösung filtriert und i. Vak. eingengt. Der rotbraune ölige Rückstand wurde i. Vak. destilliert und dc untersucht. Auf Al_2O_3 /Aceton wurden zwei Flecke identifiziert; rotbraune Verunreinigungen blieben am Startpunkt. Daher wurden 5 g Rohprodukt an Al_2O_3 (Säule 30 cm; O 3 cm) mit Aceton chromatographiert. In den Fraktionen 7–17 waren die Substanzen enthalten, die an Al_2O_3 mit EtOAc in zwei, mit SiO_2 /EtOAc in drei Flecke dc trennbar waren.

Der Rückstand der vereinigten Fraktionen 7–17 wurde erneut sc getrennt: SiO_2 /EtOAc (Säule 70 cm, O 3 cm) bei -20° Säulentemp. (Umlaufkühlung). Es wurden Fraktionen zu 12 ml aufgefangen.

Fraktionen 10–20: N-Ethyl-phthalimid (MS, NMR). Fraktionen 41–56: ca. 250 mg **9**, das spektroskopisch charakterisiert wurde.

MS (70eV): $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ m/e 205 (2 % M^+), 204 (2 %), 176 (100 %), 148 (11 %, *124.45), 133 (87 %), 130 (7 %, *114.19), 105 (100 %, *82.89), 77 (50 %, *56.47), 72 (35 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.00, 1.31 (t; J = 7 Hz, 6H, 2N- CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$), 3.12, 3.60 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N- CH_2 -), 7.15–8.05 (m; 4H, O-H), 10.05 (s; 1H, O-CHO).

Fraktionen 58–80 enthielten **10**³ als Hauptprodukt der Reaktion, dessen Struktur durch MS, NMR

und Vergleich mit authentischem Material gesichert wurde. $C_{12}H_{24}N_2O_2$ (276.2) Ber. C 69.6 H 8.69 N 10.1 Gef. C 69.0 H 8.56 N 10.1.

IR (Film): 1635 cm^{-1} (CON). MS (70eV): m/e 276 (49 % M^+), 275 (25 %), 204 (100 %), 176 (75 %, *151.84), 148 (25 %, *124.45), 130 (62 %, *114.18), 105 (33 %, *74.49), 77 (18 %, *56.47), 72 (27 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.12, 1.24 (t; J = 7 Hz, 12H, 4 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.17, 3.51 (q; J = 7 Hz, 8H, 4 N- CH_2 -), 7.40 (s; 4H, $\emptyset\text{-H}$).

2-Formyl-*N,N*-diethyl-benzoesäureamid (9) aus Phthalaldehydsäure

20 g *o*-Formyl-benzoesäure wurden mit 30 g SOCl_2 in 250 ml absol. CHCl_3 5 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges SOCl_2 und Chloroform wurden i. Vak. abdestilliert, der Rückstand wurde mit 250 ml CHCl_3 und 100 ml frisch dest. Diethylamin versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde die organische Lösung mit 2 N-HCl und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Chloroform i. Vak. abdestilliert. Der dunkelbraune zähflüssige Rückstand wurde an $\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$ gereinigt (Säule 70 cm, \emptyset 8 cm). Ausb. 17 g (62 %) gelbes Öl, das rein genug war für die weitere Verwendung. IR (Film): 1700 (CHO), 1630 cm^{-1} (CON). MS und $^1\text{H-NMR}$: s.o.

2-(Buten(1')-on(3')yl)-*N,N*-diethyl-benzoesäureamid (11)

5,3 g 9 wurden in 250 ml dest. Methanol und 26 ml dest. Aceton gelöst und bei Raumtemp. langsam mit 5,5 g NaOH in 50 ml H_2O versetzt. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wurde die Lösung i. Vak. auf ca. 100 ml eingengt, der Rückstand mit H_2O auf 300 ml verdünnt und ausgeethert. Nach Abdestillieren wurde das Produkt an $\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$ gereinigt (Säule 70 cm, \emptyset 3 cm). Ausb. 3.8 g (60 %). IR (Film): 1690 (CO), 1630 cm^{-1} (CON). MS (70eV): $C_{15}H_{19}NO_2$ m/e 245 (8 % M^+), 202 (100 %), 174 (15 %), 131 (48 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.98, 1.30 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.35 (s; 3H, -CO- CH_3), 3.08, 3.60 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N- CH_2 -), 6.70, 7.52 (AB; J = 17 Hz, 2H, -CH=CH-), 7.20–7.80 (m; 4H, $\emptyset\text{-H}$).

2-(3'-Hydroxybutyl)-*N,N*-diethyl-aminomethyl-benzol (12) und

2-(2',3'-Dideutero-3'-hydroxybutyl)-(N,N-diethyl-dideutero-aminomethyl)-benzol (13)

300 mg 11 in 20 ml absol. THF wurden mit 200 mg LiAlH_4 (bzw. LiAlD_4) bei 0° versetzt. Nach 1 h bei dieser Temp. wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, mit H_2O hydrolysiert, abfiltriert und der Rückstand mit Ether gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt, der ölige farblose Rückstand durch SC an $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ether}$ (Säule 25 cm, \emptyset 2 cm) gereinigt. Detektion mit Dragendorff's Reagens.

Ausb. je ca. 200 mg farbloses Öl (69 %).

12: MS (70eV): $C_{15}H_{25}NO$, m/e 235 (25 % M^+), 220 (20 %), 206 (9 %, *180.58), 191 (9 %, *177.09), 190 (18 %), 177 (20 %, *133.31), 162 (21 %, *148.27), 145 (23 %), 129 (9 %), 118 (100 %), 105 (56 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.12 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.13 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH(OH)- CH_3), 1.49 (s; 1H, OH), 1.63–2.05 (m; 2H, - $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-}$), 2.14–3.12 (m; 6H, 2 N- CH_2 - und $\emptyset\text{-CH}_2$ -), 2.90–3.50 (m; 1H, - CH(OH)-), 3.12, 4.05 (AB; 2H, J = 12 Hz, $\emptyset\text{-CH}_2\text{-N}$), 7.10–7.40 (m; 4H, $\emptyset\text{-H}$).

13: MS (70eV): $C_{15}H_{21}D_4NO$, m/e 239 (27 % M^+), 224 (22 %, *209.94), 210 (8 %, *184.52), 193 (20 %), 192 (14 %), 191 (9 %), 180 (18 %), 179 (12 %), 178 (7 %), 177 (4 %), 164 (20 %), 147 (22 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.08 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.08 (s; 3H, -CD(OH)- CH_3), 1.47 (s; 1H, -OH), 1.62–2.00 (m; 1H, - CHD-CD(OH)-), 2.19–3.20 (q; 4H, J = 7 Hz, 2 N- CH_2 -), 7.10–7.40 (m; 4H, $\emptyset\text{-H}$).

Literatur

- 1 1. Mitt.: K. K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 481 (1981).
- 2 B. Ciocca und C. Ravazzoni, Boll. Chim. Farm. 85, 161 (1946); C. A. 40, 6756² (1946).
- 3 N. Maxim, Ann. Chim. (Paris) 9, 55 (1928); C. A. 22, 2153 (1928).
- 4 O. Bayer in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 7/1 S. 285, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.
- 5 E. Mosettig, Org. React. 4, 362.
- 6 A. Einhorn, Justus Liebigs Ann. Chem. 300, 163 (1898).
- 7 Y. Miyazaki, Jpn. Pat. 178.114; ref. C. A. 45, 8556i (1961).

[Ph 331]