

Manfred Mühlstädt und Adolf Zschunke

Zur Aminomethylierung der Heterocycloalkanone-(3)

Aus dem Institut für Organische Chemie und dem Physikalischen Institut der Universität Leipzig

(Eingegangen am 9. Oktober 1967)

Die Aminomethylierung der Heterocycloalkanone-(3) Thiophanon-(3), Tetrahydrothiopyranon-(3) und Chromanon-(3) findet im sauren Medium bevorzugt in 4-Stellung und nicht an der dem Heteroatom benachbarten Methylengruppe statt. Die Struktur der Amin-Eliminierungsprodukte aus Mannich-Basen-Hydrochloriden von 2-Äthoxycarbonyl-tetrahydrothiopyranon-(3) und 2-Äthoxycarbonyl-thiophanon-(3) weist ebenfalls auf eine Substitution in 4-Stellung hin.

Am Beispiel von 2-Methyl-cyclopentanon und 2-Methyl-cyclohexanon zeigten House und Trost¹⁾, daß der Ort der Aminomethylierung von der vorherrschenden Enolisierungsrichtung bestimmt wird. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten wir²⁾ im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Aminomethylierung von Ketonen der Terpenreihe, insbesondere des Thujons. Die Reaktionsfähigkeit der aktiven Methylengruppen in gesättigten cyclischen Ketonen erfährt durch den Einbau eines Heteroatoms in den Ring charakteristische Änderungen, die sich gleichfalls in der Orientierung der Aminomethylierung äußern sollten.

Heterocycloalkanone-(4), speziell Heterocyclohexanone-(4) wurden von Nasarow und Golowin³⁾ aminomethyliert. Das Heteroatom hat in diesen Verbindungen infolge der symmetrischen Lage zu den beiden Methylengruppen (in Nachbarschaft zur Ketogruppe) keinen Einfluß auf die Orientierung der Aminomethylierung. Dagegen werden in den Heterocycloalkanonen-(3) (der Ringgliedzahlen 5 und 6) beide aktiven Methylengruppen unterschiedlich vom Heteroatom beeinflusst. Während die von Korobizina, In-Yen-Le und Jurjew⁴⁾ ausgeführte Aminomethylierung von 2.2.5.5-Tetramethyl-tetrahydrofuranon-(3) keine Rückschlüsse auf eine unterschiedliche Aktivität der Methylengruppen erlaubt, sollte die Aminomethylierung von Thiophanon-(3), Tetrahydrothiopyranon-(3), Chromanon-(3), 2-Äthoxycarbonyl-thiophanon-(3) und 2-Äthoxycarbonyl-tetrahydrothiopyranon-(3) die gewünschten Aussagen liefern.

¹⁾ H. O. House und B. M. Trost, J. org. Chemistry 29, 1339 (1964).

²⁾ K. Walter und D. Franke, Dissertatt., Math.-Nat. Fakultät der Univ. Leipzig, 1965 bzw. 1966.

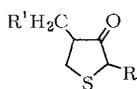
³⁾ I. N. Nasarow und Je. T. Golowin, J. allg. Chem. (russ.) 29, 483 (1956).

⁴⁾ I. K. Korobizina, In-Yen-Le und Ju. K. Jurjew, J. allg. Chem. (russ.) 30, 2214 (1960).

Die Aminomethylierung der letztgenannten Verbindungen gelingt in wäßriger Suspension mit 30proz. Formaldehyd und den Hydrochloriden sekundärer Amine (Piperidin, Morpholin, Dimethylamin) bei 60° und pH 2–4. Chromanon-(3) und 2,3-Dihydro-benzofuranon-(3) werden besser durch Kochen der äthanolischen Lösungen mit Paraformaldehyd und Aminhydrochlorid bei pH 2–4 in die entsprechenden Mannich-Basen-Hydrochloride übergeführt.

Nur aus den Mannich-Basen-Hydrochloriden von Tetrahydrothiopyranon-(3), Chromanon-(3) und 2,3-Dihydro-benzofuranon-(3) können beständige freie Basen gewonnen werden.

Der sichere Nachweis der Methylengruppe zwischen Heteroatom und Carbonylgruppe in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Heterocycloalkanone-(3) gestattet eine einfache strukturelle Zuordnung der Mannich-Basen. Das spitze Protonensignal der Methylengruppe C-2 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Tetrahydrothiopyranon-(3) bei $\delta = 3.11$ ppm ist auch im Spektrum von Piperidinomethyl-tetrahydrothiopyranon-(3) (**2d**) vorhanden.



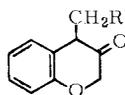
1: R = H

5: R = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

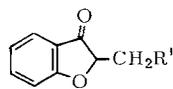


2: R = H

6: R = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$



3



4

	R'
1a-6a	$-\text{NC}_5\text{H}_{10} \cdot \text{HCl}$
1b-6b	$-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O} \cdot \text{HCl}$
1c-6c	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$

	R'
2d-4d	$-\text{NC}_5\text{H}_{10}$
3e-4e	$-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$
3f-4f	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Folglich ist die 2-Stellung frei geblieben. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Chromanon-(3) lassen sich die Protonen der Methylengruppe C-2 ($\delta = 4.39$ ppm) und der Methylengruppe C-4 ($\delta = 3.33$ ppm) unterscheiden. Nach der Aminomethylierung findet man wieder das spitze unaufgespaltene Signal bei $\delta = 4.38$ ppm, während bei $\delta = 3.30$ ppm ein Triplet ($J = 5$ Hz) auftritt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **2d** und Piperidinomethyl-chromanon-(3) (**3d**) lassen somit erkennen, daß der Piperidino-methyl-Rest die 4-Stellung besetzt hat.

Wie erwartet, wird jedoch aus 2,3-Dihydro-benzofuranon-(3) 2-Piperidinomethyl-2,3-dihydro-benzofuranon-(3) (**4d**) erhalten.

Die Amin-Eliminierung, die durch thermische Zersetzung der Mannich-Basen-Hydrochloride i. Hochvak. ($5 \cdot 10^{-4}$ Torr) bei 150° bewirkt wird, liefert weitere Informationen über die Orientierung der Aminomethylierung.

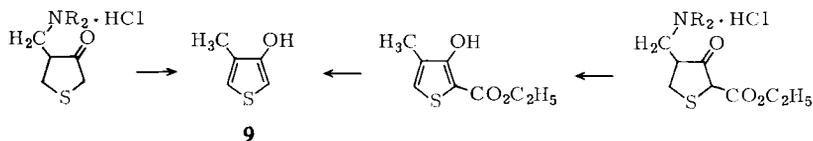
Die dabei zu erwartenden α -Methylenketone können nur aus den Mannich-Basen-Hydrochloriden von Chromanon-(3) und 2-Äthoxycarbonyl-tetrahydrothiopyranon-(3) als relativ stabile Verbindungen (**7** bzw. **8**) gewonnen werden.



Die Identifizierung der α -Methylenketone wird durch das charakteristische ^1H -NMR-Spektrum der semicyclischen Methylenprotonen erleichtert. Diese beiden Protonen koppeln sehr schwach miteinander ($J = 1$ Hz) und liefern daher meist nur zwei Signale im Bereich $\delta = 5 - 7$ ppm (4-Methylen-chromanon-(3) (7): $\delta = 5.09$ und 6.12 ppm; 4-Methylen-2-äthoxycarbonyl-tetrahydrothiopyranon-(3) (8): $\delta = 5.25$ und 5.92 ppm). Die Struktur von 8 gestattet den Schluß auf eine Orientierung der Aminomethylierung in 4-Stellung, wenn man annimmt, daß bei der Thermolyse keine Transaminomethylierung von C-2 nach C-4 stattgefunden hat. Eine Substitution in 2-Stellung konnte bisher nicht ausgeschlossen werden, da die freie Mannich-Base von 2-Äthoxycarbonyl-tetrahydrothiopyranon-(3) nicht stabil ist.

Das durch Amin-Eliminierung von 2a entstehende α -Methylenketon dimerisiert sofort. Im ^1H -NMR-Spektrum lassen sich jedoch Spuren der semicyclischen Methylenprotonen bei $\delta = 6.21$ und 6.91 ppm erkennen.

Im Pyrolysat der Mannich-Basen-Hydrochloride von Thiophanon-(3) und 2-Äthoxycarbonyl-thiophanon-(3) kann man keine α -Methylenketone nachweisen. Die starke Bildungstendenz aromatischer Verbindungen führt offenbar sofort zu 3-Hydroxy-4-methyl-thiophen (9). Die Bildung von 9 ist nur mit der vorangegangenen Aminomethylierung in 4-Stellung zu erklären.



Wir danken den Herren Dr. G. Engelhardt, Dr. R. Radeglia, Dipl.-Phys. W. Storek, Dipl.-Chem. H. Jancke und B. Graumann von der Arbeitsgruppe Physikalische Methoden der Analytischen Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin für die Aufnahme der 60 MHz- ^1H -NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die protonmagnetischen Resonanzspektren (^1H -NMR-Spektren) wurden mit dem 25 MHz-Spektrometer KIS-25 der Firma Trüb-Täuber, Zürich, und dem japanischen 60 MHz-Spektrometer JNM-3H-60 der Firma JEOL-Co, Ltd., aufgenommen.

Aminomethylierung

Vorschrift a: Zur Mischung aus 100 mMol sek. Amin, 120 mMol (10.0 ccm 36proz.) HCl und 100 mMol (10.0 ccm 30proz.) Formaldehyd gibt man 100 mMol Heterocycloalkanon-(3). Es wird 15 Stdn. bei 60° kräftig gerührt. Nach der Zugabe von 20 ccm Wasser wird 3mal mit je 20 ccm Diäthyläther extrahiert und die wäßrige Phase bei 20° i. Vak. eingedampft. Das pulverisierte und über P_2O_5 getrocknete Hydrochlorid wird mit je 10 ccm absol. Aceton bei 30° zweimal gewaschen (Substanzen 1a, 1b und 1c) oder aus Äthanol/Aceton (4 : 1) umkristallisiert.

Vorschrift b: Zu 200 mMol (6.00 g) *Paraformaldehyd* wird die unter Kühlung hergestellte Lösung von 100 mMol *sek. Amin* und 120 mMol (10.0 ccm 36proz.) *HCl* in 50 ccm Äthanol gegeben. Nach der Zugabe von 100 mMol *Heterocycloalkanon-(3)* kocht man ca. 7 Stdn. bis zur vollständigen Depolymerisation des Paraformaldehyds. Es wird filtriert und i. Vak. bei 20° eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 3 mal mit je 20 ccm Diäthyläther extrahiert. Dann wird die wäßrige Phase bei 20° i. Vak. eingedampft und der Rückstand wie unter *Vorschrift a* weiterbehandelt.

Amin-Eliminierung

(Vorschrift c): 30 g *Mannich-Basen-Hydrochlorid* werden bei $5 \cdot 10^{-4}$ Torr im Luftbad 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Das Pyrolysat wird in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Vorlage aufgefangen und nach Zugabe von etwas Wasser ausgeäthert. Der Ätherextrakt wird mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert.

Gewinnung der freien Mannich-Basen

Vorschrift d: Die Mannich-Basen werden durch Zusatz von wäßriger K_2CO_3 -Lösung zu den wäßrigen, mit Diäthyläther überschichteten Lösungen der entsprechenden Hydrochloride in Freiheit gesetzt.

Dargestellte Verbindungen

Nr.	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse				Physikalische Konstanten	Vorschrift	Ausb. %
			Ber.		Gef.				
			C	H	C	H			
1a	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NOS}[\text{Cl}]$	235.8	50.94	7.70	49.28	7.08	Schmp. 175–177° (Zers.) ^{a)}	a	72
1b	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}[\text{Cl}]$	237.7	45.47	6.78	45.54	6.53	Schmp. 179–180° (Zers.)	a	58
1c	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NOS}[\text{Cl}]$	195.7	42.96	7.21	43.95	6.79	Schmp. 139–142° (Zers.) ^{a)}	a	57
2a	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NOS}[\text{Cl}]$	249.8	52.89	8.07	53.15	7.91	Schmp. 111–112° (Zers.)	a	51
2b	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}[\text{Cl}]$	251.8	47.71	7.21	47.66	6.98	Schmp. 118–119° (Zers.)	a	35
2c	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NOS}[\text{Cl}]$	209.7	45.82	7.69	46.27	7.99	Öl	a	46
2d	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$	213.3	61.93	8.98	61.70	8.73	Sdp.-0,3 158–160°	d	15
3a	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}$	281.8	63.94	7.16	64.09	6.93	Schmp. 166–167° (Zers.)	b	69
3b	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$	283.8	59.26	6.39	59.28	6.08	Schmp. 178–180° (Zers.)	b	66
3c	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$	241.7	59.63	6.67	59.55	6.43	Schmp. 95–99° (Zers.)	b	68
3d	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	245.3	73.44	7.81	73.97	7.56	Sdp.-0,5 142–144°	d	60
3e	$\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_3$	247.3	68.00	6.93	68.45	6.60	Sdp.-0,5 140–143°	d	62
3f	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	205.3	70.22	7.37	70.60	7.70	Sdp.-0,5 127–129°	d	54
4a	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}$	267.8	62.80	6.78	62.36	6.33	Schmp. 249–250° (Zers.)	b	47
4b	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Cl}$	269.7	57.89	5.98	57.75	5.85	Schmp. 255° (Zers.)	b	52
4c	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}$	227.7	58.03	6.20	57.61	6.00	Schmp. 177–178° (Zers.)	b	46
4d	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	231.3	72.70	7.41	72.04	7.17	Sdp.-0,01 82–84°, n_D^{20} 1.4220	d	89
4e	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	233.3	66.94	6.48	66.69	6.29	Sdp.-0,015 110–114°, n_D^{20} 1.4416	d	76
4f	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	191.2	69.09	6.85	68.52	6.49	Sdp.-0,1 87–92°, n_D^{20} 1.4228	d	76
5a	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}[\text{Cl}]$	307.8	50.72	7.20	51.14	6.94	Schmp. 190–191° (Zers.)	a	66
5b	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}[\text{Cl}]$	277.8	51.89	7.26	51.12	7.26	Schmp. 191–193° (Zers.)	a	65
5c	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}[\text{Cl}]$	267.8	44.86	6.78	45.13	6.43	Schmp. 125–126° (Zers.)	a	73
6a	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}[\text{Cl}]$	321.9	52.24	7.52	51.76	7.20	Schmp. 158–160° (Zers.)	a	62
6b	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}[\text{Cl}]$	323.8	48.22	6.85	48.09	6.51	Schmp. 162–164° (Zers.)	a	48
6c	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}[\text{Cl}]$	281.8	46.89	7.15	47.37	6.98	Schmp. 91–93° (Zers.)	a	53
7	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$	160.2	74.99	5.03	75.05	5.21	Sdp.-0,5 112–117°, n_D^{20} 1.5628	c	36
8	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$	200.3	53.98	6.04	53.68	6.01	Sdp.-0,025 74°	c	13
9	$\text{C}_5\text{H}_6\text{OS}$	114.2	52.51	5.30	53.08	5.49	Sdp.-0,1 56–58°, n_D^{20} 1.5589	c	6

a) Das angegebene Reinigungsverfahren führt nicht zur analytischen Reinheit.