

DEHYDRO-C-MANNICH-BASEN DURCH AMINOMETHINYLIERUNG

A. KREUTZBERGER* und E. KREUTZBERGER

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Germany

(Received in Germany 15 December 1975; Received in the UK for publication 15 April 1976)

Zusammenfassung—Durch eine die Umsetzung einer CH-aciden Verbindung mit s-Triazin (1) und einem sekundären Amin beinhaltende Dreikomponentenreaktion wird ein neuer zur Strukturklasse der Dehydro-C-Mannich-Basen führender Weg erschlossen. Aus dem Einsatz von Malonsäure-diäthylester (2), Cyanessigsäure-äthylester (7a), Acetessigsäure-äthylester (7c) und Acetophenon (9) als CH-aciden Komponenten gehen die Dehydro-C-Mannich-Basen 6a, 6b, 8a, 8b, 8c und 10 hervor.

Abstract—By a three-component-reaction comprising the interaction of a CH-acidic compound with s-triazine (1) and a secondary amine, a new way leading to the structural class of dehydro-C-Mannich-bases is described. The dehydro-C-Mannich-bases 6a, 6b, 8a, 8b, 8c and 10 arise from the use of diethyl malonate (2), ethyl cyanoacetate (7a), ethyl acetoacetate (7c), and acetophenone (9) as CH-acidic components.

Aus dem elektrophilen Angriff des s-Triazins (1) auf verschiedene Reaktionspartner mit aktivem Wasserstoff resultiert im Primärschritt ein Aminomethinylierungsprodukt, das als solches stabil sein kann, wie im Falle der blausäurefreien Gattermannschen Aldehydsynthese¹ oder des Pyrazolidin-3,5-dion-systems.² Unter gegebenen Reaktionsbedingungen kann sich das Primärprodukt jedoch in Sekundärreaktionen durch Bildung von Folgeprodukten stabilisieren, beispielsweise bei der Umsetzung mit Anilinderivaten,³ Aminothiazolen⁴ oder Aminoadamantan.⁵

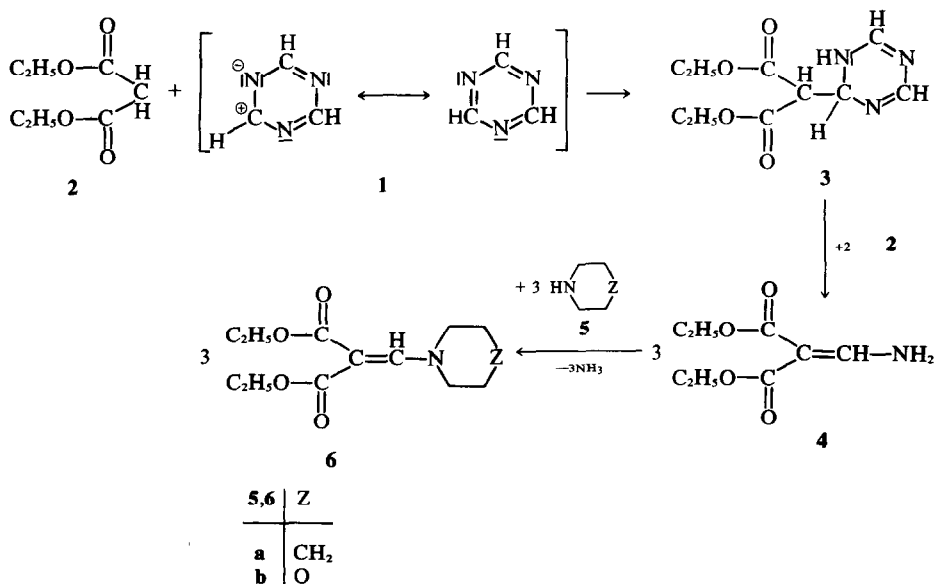
Eine Erweiterung dieser Reaktionsweise stellt eine die Umsetzung einer H-aktiven Verbindung mit s-Triazin (1) und einem sekundären Amin umfassende Dreikomponentenreaktion dar. Nimmt in diesem Reaktionstyp ein Amin die Stelle der H-aktiven Komponente ein, so werden die Dehydro-N-Mannich-Basen^{6,7} gebildet. In entsprechender Weise sollten sich dann bei Einsatz CH-aktiver Verbindungen Dehydro-C-Mannich-Basen bilden.

Die Realisierbarkeit dieser Konzeption hat sich nunmehr an zahlreichen Verbindungen zeigen lassen. So geht

aus der Umsetzung von s-Triazin (1) mit Malonsäure-diäthylester (2) und Piperidin (5a) der Piperidinomethylenmalonsäure-diäthylester (6a) hervor. Diese Reaktionsweise findet ihre Erklärung durch den elektrophilen Eingriff des s-Triazins (1) in die aktive Methylengruppe von 2. Der ursprüngliche und noch in dem Zwischenprodukt 3 vorhandene s-Triazinring zerfällt unter der Einwirkung von noch unverändertem 2 in 4. Dieses stabilisiert sich im Finalschrift durch Umsetzung mit dem sekundären Amin (5a) und Bildung von 6a.

In analoger Weise entsteht durch das Zusammenwirken von 1 mit 2 und Morpholin (5b) der Morpholinomethylenmalonsäure-diäthylester (6b). Der Strukturbeweis der nach dem hier beschriebenen Verfahren gewonnenen Verbindungen 6a^{8,9} und 6b¹⁰ liegt in ihrer Identität mit entsprechenden durch Gegensynthese dargestellten Substanzproben. Diese als Resultat einer Dreikomponentenreaktion entstandenen Verbindungen sind aufgrund ihrer Bildungsweise dem Strukturtyp der Dehydro-C-Mannich-Basen zuzuordnen.

Zur Feststellung des Anwendungsbereiches dieser



Dreikomponentenreaktion sind in weiteren Untersuchungen sowohl die CH-aktive Komponente als auch das sekundäre Amin variiert worden. Aus der Umsetzung des Cyanessigsäure-äthylesters (7a) mit s-Triazin (1) und Piperidin (5a) ist so der α -Cyan-piperidin-(1)-acrylsäure-äthylester (8a) hervorgegangen, aus dem Einsatz von 3-Hydroxy-piperidin (5c) der α -Cyan-[3-hydroxy-piperidin-(1)]-acrylsäure-äthylester (8b). Die Umsetzung von Acetessigsäure-äthylester (7c) mit s-Triazin (1) und Morpholin (5b) hat zur Bildung des α -Acetyl-morpholin-(4)-acrylsäure-äthylesters (8c) geführt. Der Strukturbeleg für Formeltyp 8 liegt in der Identität der nach dem vorliegenden Verfahren dargestellten Verbindungen 8a und 8c mit den korrespondierenden auf unabhängiger Wege erhaltenen Substanzproben 8a^{9,11} und 8c.¹¹

Die Frage, ob bei geeigneter Substitution nicht nur Methyl-, sondern auch Methylgruppen die beschriebene Dreikomponentenreaktion eingehen können, konnte anhand des Acetophenons (9) geklärt werden. Es setzt sich mit s-Triazin (1) und Piperidin (5a) um und bildet das 3-Piperidino-acrylophenon (10), dessen Struktur eine Bestätigung in seiner Identität mit Substanzproben aus Gegensynthesen¹²⁻¹⁴ findet.

Besondere Bedeutung erwächst dem auch durch die Dreikomponentenreaktion zugänglich gemachten Strukturtyp der Dehydro-C-Mannich-Basen durch das Auftreten verschiedener Vertreter innerhalb dieser Verbindungsklasse mit muskelrelaxierender Wirksamkeit.¹¹ Das neue Verfahren zur Darstellung der Dehydro-C-Mannich-Basen zeichnet sich durch die Leichtigkeit seiner Durchführbarkeit aus. Indem Ammoniak als das einzige entstehende Nebenprodukt während der Reaktion entweicht, entfallen besondere Trennungsoperationen, und entstehende Festsubstanzen bilden sich bereits als Rohprodukte in auffallendem Reinheitsgrad.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

EXPERIMENTELLER TEIL

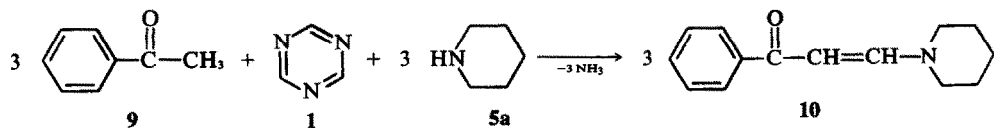
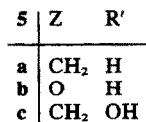
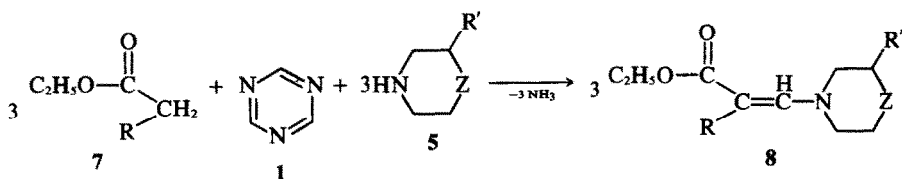
Physikalische Messungen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Presslingen mit einem Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457. Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Messingblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

Piperidinomethylenmalonsäure-diäthylester (6a). Zu einer Lösung von 16 g (0.1 Mol) Malonsäure-diäthylester (2) in 150 ml abs. Äthanol werden 2.7 g (0.033 Mol) s-Triazin (1) in 10 ml abs. Äthanol zugefügt. In die nach 1stdg. Erhitzen unter Rückfluss entstandene klare Lösung werden 7.1 g (0.1 Mol) Piperidin (5a) eingetragen. Nach 1stdg. erneutem Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss kristallisiert aus der orangefarbenen Lösung nach Abkühlen ein gelblicher Niederschlag aus, der nach Absaugen und Umkristallisieren aus Petroläther feine farblose Nadeln vom Schmp. 38–39° liefert. Ausbeute: 19.8 g (78% d. Th.). C₁₃H₂₁NO₄ (255.3) Ber. C, 61.15; H, 8.29; N, 5.46; Gef. C, 60.92; H, 8.17; N, 5.41.

Morpholinomethylenmalonsäure-diäthylester (6b). In das durch Hinzufügen von 8.7 g (0.1 Mol) Morpholin (5b) zu einer Lösung von 2.7 g (0.033 Mol) s-Triazin (1) in 10 ml abs. Äthanol erhaltene Reaktionsgemisch werden 16 g (0.1 Mol) Malonsäure-diäthylester (2) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Während beim Abkühlen zunächst nur geringfügige Kristallisation eintritt, bildet sich bei 14 tägigem Stehen unter Kühlung ein gelblicher Niederschlag, der nach Absaugen und Umkristallisation aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 65–66° liefert. Ausbeute: 18.9 g (73.5% d. Th.). C₁₂H₁₉NO₃ (257.3) Ber. C, 56.02; H, 7.44; N, 5.44; Gef. C, 55.92; H, 7.39; N, 5.41.

α -Cyan-piperidin-(1)-acrylsäure-äthylester (8a). Zu einer Lösung von 2.7 g (0.033 Mol) s-Triazin (1) in 25 ml abs. Äthanol werden 8.5 g (0.1 Mol) abs. Piperidin (5a) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird nach Zugabe von 11.3 g (0.1 Mol) Cyanessigsäure-äthylester (7a) 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion vollzieht sich unter starker Wärmeentwicklung, Freisetzung von Ammoniak und Gelbfärbung. Niederschlagsbildung wird erst nach Einengen des Reaktionsgemisches *i. Vak.*, Abkühlen und 24 stdg. Stehen bei Raumtemp. erzielt. Abgesaugt, wird der Niederschlag über CaCl₂ *i. Vak.* getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Weisse Rhomben vom Schmp. 65–66°, Ausbeute: 19.5 g (93.6% d. Th.). C₁₁H₁₆N₂O₂ (208.3) Ber. C, 63.44; H, 7.74; N, 13.45; Gef. C, 63.29; H, 7.59; N, 13.34. IR: 3000, 2900 (CH-Valenz); 2225 (C≡N-Valenz); 1710 (C=O-Valenz); 1620 (C=C-Valenz); 1480 (CH₂-Deformation); 1450, 1390 (CH₂-Deformation); 1210 (C-O-Valenz); 1000 (CH₂-Deformation); 765/cm (=CH-Deformation).

α -Cyan-[3-hydroxy-piperidin-(1)]-acrylsäure-äthylester (8b). Bei Zugabe von 10.1 g (0.1 Mol) 3-Hydroxy-piperidin (5c) zu einer Suspension von 3.0 g (0.033 Mol) s-Triazin (1) in 11.3 g (0.1 Mol) Cyanessigsäure-äthylester (7a) tritt starke Wärmeentwicklung und Gelbfärbung auf. Das Reaktionsgemisch wird 1 h im Ölbad bei 190–210° erhitzt. Nach Abkühlen fällt beim Anreiben der zähflüssigen Lösung mit dem Glasstab ein breiiger gelber Festkörper aus, der nach Stehen über Nacht abgesaugt und auf einer Tonplatte abgepresst wird. Die Substanz wird über P₂O₅ getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 127–128°,



Ausbeute: 15.5 g (68.5% d. Th.). $C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224.3) Ber. C, 58.91; H, 7.19; N, 12.49; Gef. C, 59.01; H, 7.08; N, 12.60. IR: 3495 (OH-Valenz); 2995 (CH-Valenz); 2225 (C≡N-Valenz); 1695 (C=O-Valenz); 1610 (C=C-Valenz); 1480 (CH₂-Deformation); 1440, 1370 (CH₃-Deformation); 1260 (C-O-Valenz); 1050 (OH-Deformation); 765/cm (=CH-Deformation).

α - Acetyl - morpholin - (4) - acrylsäure - äthylester (8c). Durch Zufügen von 8.7 g (0.1 Mol) Morpholin (5b) zu einer Suspension von 2.7 g (0.033 Mol) s-Triazin (1) in 5 ml abs. Äthanol entsteht unter starker Wärmeerzeugung eine klare Lösung, die sich nach Zugabe von 13 g (0.1 Mol) Acetessigsäure-äthylester (7c) hellgelb färbt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluss erhitzt, das überschüssige Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und das zurückbleibende Öl mehrmals fraktioniert destilliert. 8c fällt als gelbes Öl an, Sdp._{0.45} 138–140; n_D^{25} 1.5222, Ausbeute: 12.1 g (53.5% d. Th.). $C_{11}H_{17}NO_4$ (227.3) Ber. C, 58.13; H, 7.54; N, 6.16; Gef. C, 57.99; H, 7.38; N, 6.04. IR: 3050 (=CH-Valenz); 2950, 2890 (CH-Valenz); 1710, 1600 (C=O-Valenz); 1650 (C=C-Valenz); 1465 (CH₂-Deformation); 1450, 1370 (CH₃-Deformation); 1405 (C=CH-Deformation); 1250 (C-O-Valenz); 1130 (C-O-C-Valenz); 1000/cm (CH₂-Deformation).

3 - Piperidino - acrylophenon (10). 12 g (0.1 Mol) Acetophenon (9) werden zu einer Lösung von 2.7 g (0.033 Mol) s-Triazin (1) in 8.5 g (0.1 Mol) Piperidin (5a) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Gelbfärbung und Abscheidung einer geringen Menge eines Festkörpers ist zu beobachten. Nach 1 tägigem Stehen in der Kühltruhe bildet sich ein kristalliner Niederschlag, der abgesaugt und über CaCl₂ getrocknet wird. Nach Umkristallisation aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 90–91. Ausbeute 18.9 g (87.8% d. Th.). $C_{14}H_{17}NO$ (215.3) Ber. C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51; Gef. C, 78.03; H, 8.06; N, 6.42. IR: 3030

(=CH-Valenz); 2995, 2900 (CH-Valenz); 1640 (C=O-Valenz); 1590, 1560 (C=C-konj.-Valenz); 1540 (CO-C=C-Valenz); 1470 (CH₂-Deformation); 1400 (C=CH-Deformation); 1225 (CH-Deformation); 1210 (C-O-Valenz); 1060, 765 (CH-Wagging); 1000/cm (CH₂-Deformation).

LITERATUR

- ¹A. Kreutzberger, *Angew. Chem.* **79**, 978 (1967); *Angew. Chem. Intern. Edit.* **6**, 940 (1967).
- ²A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Tetrahedron* **31**, 93 (1975).
- ³A. Kreutzberger und M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc. C*, 1282 (1969).
- ⁴A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **305**, 502 (1972).
- ⁵A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron* **32**, 1073 (1976).
- ⁶A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Angew. Chem.* **84**, 109 (1972); *Angew. Chem. Intern. Edit.* **11**, 144 (1972).
- ⁷A. Kreutzberger, B. Meyer und A. Gürsoy, *Chemiker-Ztg.* **98**, 160 (1974).
- ⁸S. Ruhemann und A. S. Hemmy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 2022 (1897).
- ⁹T. Cuvigny und H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2423 (1961).
- ¹⁰C. D. Hurd und L. T. Sherwood, Jr., *J. Org. Chem.* **13**, 471 (1948).
- ¹¹A. A. Santilli, W. F. Bruce und T. S. Osdene, *J. med. Chem.* **7**, 68 (1964).
- ¹²E. Benary, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 1573 (1930).
- ¹³Badische Anilin- & Soda-Fabrik Akt.-Ges., *Brit. Pat.* 769652 (1957); *C.A.* **51**, 12986e (1957).
- ¹⁴F. Clesse und H. Quinion, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1940 (1969).