

### 33. Herbert Jäger und Marianne Arenz: Beitrag zur Mannich-Reaktion.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn.]

(Eingegangen am 29. November 1949.)

Mono- und Dialkanolamine lassen sich wie andere primäre und sekundäre Amine zu Mannich-Kondensationen verwenden.

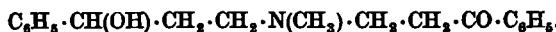
Nach Mannich kondensieren sich Verbindungen mit Aldehyd- oder Ketoncharakter mit primären oder sekundären Aminsalzen und Formaldehyd zu sekundären oder tertiären Ketoaminen, die als 1,3-Ketobasen zu bezeichnen sind. Bei Verwendung von Ketonen verläuft die Kondensation summarisch nach folgender Gleichung:



In der Auswahl der zu kondensierenden Amine besteht kaum eine Einschränkung, so daß die Mannich-Kondensation eine große Variationsbreite besitzt. Wir fanden nun, daß auch Alkanolamine nach Mannich kondensiert werden können. Von vornherein bestand die Möglichkeit, daß nicht nur die Aminogruppe, sondern auch das Hydroxyl des Alkanolamins bei der Kondensation mit Formaldehyd, etwa durch Acetalisierung, in Reaktion treten konnte. Es zeigte sich aber, daß in allen untersuchten Fällen nur die  $NH_2$ -Gruppe sich an der Kondensation beteiligte, während die OH-Gruppe intakt blieb. Daß der Aminwasserstoff in Alkanolaminen reaktionsfähiger ist, ergibt sich auch aus Untersuchungen von H. Brintzinger und H. Koddebusch<sup>1)</sup>, nach denen sich aus Äthanolamin und *p*-Nitro-benzoylchlorid in Chloroform nicht der Ester, sondern das Säureamid, das *N*-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-*p*-nitro-benzamid bildet.

Die Verwendung von Alkanolaminen an Stelle von Aminen führt zu Verbindungen, die sich durch vielfältigere Reaktionsfähigkeit auszeichnen, da sie neben ihren Eigenschaften als Ketobasen auch noch Alkoholfunktionen aufweisen, demnach z. B. der Veresterung mit den verschiedensten Säuren zugänglich sind.

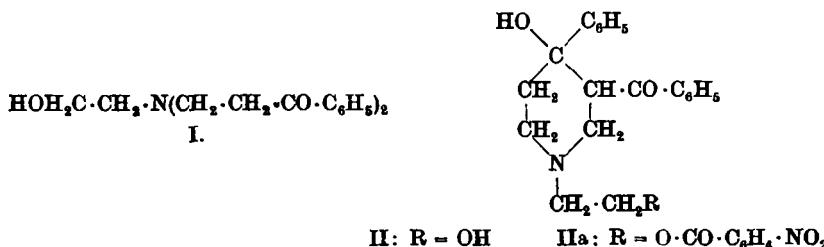
Uns interessierten besonders die Kondensationsprodukte aus Acetophenon und dessen Derivaten als Ketonkomponente, Äthanolamin und Formaldehyd, da hieraus Basen zu erhalten waren, denen möglicherweise eine Wirkung auf das Atemzentrum zukam. Dieser Schluß wurde aus Arbeiten von K. Warnat<sup>2)</sup> gezogen, der folgendes Ketoalkanolamin aufzubauen versuchte:



Diese Verbindung ist als ein „ringoffenes“ Lobelin zu betrachten, das sich von dem Lobelia-Alkaloid nur durch das Fehlen einer Trimethylengruppe unterscheidet, welche die dem Stickstoff benachbarten C-Atome miteinander verknüpft. C. Mannich und G. Heilner<sup>3)</sup> erhielten aus Acetophenon, Me-

<sup>1)</sup> B. 82, 201 [1949]. <sup>2)</sup> Borelli-Festschrift 1936, 255 usw. <sup>3)</sup> B. 55, 356 usw. [1922].

thylamin und Paraformaldehyd das *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-methylamin. Wir erhielten bei Verwendung von Äthanolamin an Stelle des Methylamins das *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamin in guter Ausbeute. Bei der freien Base konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob die Verbindung in der offenen Form (I) oder infolge eines Ringschlusses als 4-Oxy-piperidin-Derivat (II) vorliegt.



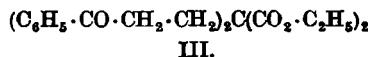
Der leichte Zerfall bei der Wasserdampfdestillation unter Bildung von Vinyl-phenyl-keton spricht mehr für die offene Form I.

Dagegen konnten wir beim *p*-Nitro-benzoesäureester des *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl- $\beta$ -äthyl]-äthanolamins (IIa) durch Zerewitinoff-Bestimmung zeigen, daß hier der Ester des 1-[ $\beta$ -Oxy- $\beta$ -äthyl]-3-benzoyl-4-oxy-4-phenyl-piperidins (II) vorliegt.

Bei Verwendung von Diäthanolamin und kernsubstituierten Acetophenonen wurden, wie erwartet, ebenfalls Mannich-Verbindungen erhalten, die aber derart schlechte Krystallisationstendenz zeigten, daß sie nur in Form ihrer Pikrate isoliert werden konnten.

Durch Wasserdampfdestillation des *N,N*-Bis-[*m*-nitro-benzoyl-äthyl]-äthanolamin-hydrochlorids wurde das noch nicht beschriebene Vinyl-[*m*-nitro-phenyl]-keton erhalten.

Mannich-Verbindungen kondensieren sich leicht mit Verbindungen, die reaktionsfähige Methylengruppen enthalten unter Abspaltung des Alkylaminrestes<sup>4)</sup>. Auch die mit Äthanolamin erhaltenen Mannich-Verbindungen gehen diese Reaktion ein. Wir erhielten aus *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamin und Malonester in Gegenwart von Natriumäthylat glatt den Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-malonsäure-diäthylester (III).



### **Beschreibung der Versuche.**

### *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamin (I)

Darstellung des Hydrochlorids: 9.8 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) Äthanolamin-hydrochlorid, 20 g Acetophenon und 3.6 g Paraformaldehyd werden mit 50 ccm Äthanol etwa 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Darauf wird der Alkohol weitgehend abgedampft, wobei als Rückstand eine ölige, von Krystallen durchsetzte Masse erhalten wird. Man wäscht mit Äther und eiskaltem Methanol, um den öligen Anteil zu entfernen. Das hinterblei-

<sup>4)</sup> C. Mannich, W. Koch u. F. Borkowsky, B. 70, 355 [1937]; C. Mannich u. W. Koch, B. 75, 803 [1942].

bende Kondensationsprodukt ist in kaltem Wasser nur wenig löslich, in Äther und Aceton unlöslich. Beim Erhitzen des Salzes mit Wasser tritt stechender Geruch nach Vinyl-phenyl-keton auf. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol werden farblose Krystalle vom Schmp. 161° erhalten.

$C_{20}H_{23}O_3N$ , HCl (361.7) Ber. C 66.36 H 6.68 N 3.87 Cl 9.80

Gef. C 66.20 H 6.70 N 3.86 Cl 10.10.

Darstellung der freien Base: Die wässr.-alkohol. Lösung des *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamins wird mit Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch setzt beim Stehen über Nacht einen farblosen Niederschlag ab, der nach dem Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol die Base in farblosen verfilzten Nadeln vom Schmp. 110° liefert; leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Äther und Pyridin.

$C_{20}H_{23}O_3N$  (325.2) Ber. C 73.80 H 7.13 N 4.31 Gef. C 73.62 H 6.95 N 4.96.

0.0998 g Sbst. in 1.302 g Campher:  $\Delta = 9.7^{\circ}$ .

Ber. Mol.-Gew. 325.2 Gef. Mol.-Gew. 316.

Pikrat: Alkohol. Lösungen des Ketoalkanolamins und Pikrinsäure werden vereinigt und der über Nacht ausgefallene Niederschlag aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert; tiefgelbe Nadeln vom Schmp. 141°.

$C_{20}H_{23}O_3N$ ,  $C_6H_3O_7N_3$  (554.2) Ber. N 10.11 Gef. N 10.16.

Benzoesäureester: *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamin wird in der 10-fachen Menge Chloroform gelöst und mit der berechneten Menge frisch dest. Benzoylchlorid versetzt. Nach 6-stdg. Stehenlassen wird das Chloroform abgedampft und der Rückstand mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Die farblosen Nadeln, das Hydrochlorid des Benzoesäureesters, schmelzen bei 163°.

$C_{27}H_{27}O_4N$ , HCl (465.7) Ber. Cl 7.61 Gef. Cl 8.35.

Man erhält die freie Base leicht, wenn man die alkohol. Lösung des Salzes mit überschüss. Ammoniak-Lösung versetzt und den ausgefallenen Niederschlag aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 120°.

$C_{27}H_{27}O_4N$  (429.2) Ber. C 75.49 H 6.34 N 3.26 Gef. C 75.27 H 6.27 N 3.27.

*p*-Nitro-benzoesäureester: In der beim Benzoesäureester beschriebenen Weise wird in Chloroformlösung mit *p*-Nitro-benzoylchlorid der entsprechende *p*-Nitro-benzoesäureester des *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamins als Hydrochlorid in blaßgelben Nadeln erhalten; Schmp. 191–192°. In Wasser schwer, in Alkohol leichter löslich.

$C_{27}H_{26}O_6N_2$ , HCl (510.7) Ber. C 63.44 H 5.33 N 5.49 Gef. C 62.80 H 5.44 N 5.36.

Die mit Ammoniak aus dem Hydrochlorid in blaßgelben Nadeln erhältliche Esterbase schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 138°. In organischen Lösungsmitteln durchweg leicht, in Wasser schwer löslich.

$C_{27}H_{26}O_6N_2$  (474.2) Ber. N 5.90 akt. H/Mol 1.3.

*p*-Amino-benzoesäureester: Der *p*-Nitro-benzoesäureester des Ketoalkanolamins wird in der 15-fachen Menge Äthanol gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Bei Einsatz von 1 g Nitrobenzoesäureester ist die Wasserstoff-Aufnahme bereits nach 30 Min. beendet (140 ccm Wasserstoff-Aufnahme). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat weitgehend eingeeignet. Nach Zusatz von Wasser bis zur Trübung fällt der *p*-Amino-benzoesäureester aus, der nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol den konstanten Schmelzpunkt 135° zeigt. Die Ausbeute ist fast theoretisch. Die Reduktion kann auch mit Stannochlorid in mit Chlorwasserstoff gesättigter Eisessiglösung durchgeführt werden, wobei aber nur wenig über 50% d.Th. Ausbeute erhalten werden. In Alkohol und Äther leicht, in Wasser fast unlöslich.

$C_{27}H_{28}O_4N_2$  (444.2) Ber. C 72.94 H 6.35 N 6.30 Gef. C 72.82 H 6.41 N 6.46.

*N*-[ $\beta$ -Benzoyl-äthyl]-äthanolamin-hydrochlorid: Das oben beschriebene Hydrochlorid des *N,N*-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamins wird in einem Rundkolben durch Überleiten von Wasserdampf zerlegt, wobei mit dem Destillat das stechend riechende Vinyl-phenyl-keton als Öl übergeht. Sobald das Destillat den stechenden Geruch verloren hat, wird die Destillation abgebrochen und die wässr. Lösung fast trocken gedampft, wobei das Hydrochlorid des *N*-[ $\beta$ -Benzoyl-äthyl]-äthanolamins als farbloses Salz

erhalten wird. In Wasser spielend löslich, in Alkohol schwerer und in Äther unlöslich. Aus Äthanol große, wohlausgebildete Krystalle vom Schmp. 148-149°.

$C_{11}H_{16}O_2N$ , HCl (229.6) Ber. C 57.49 H 7.02 N 6.10 Cl 15.44  
Gef. C 57.72 H 6.82 N 6.14 Cl 15.50.

Das bei der Wasserdampfdestillation übergegangene Vinyl-phenyl-keton wurde nach Tollens<sup>5)</sup> als Dibromid vom Schmp. 53° identifiziert.

*N.N-Bis-[ $\beta$ -(*m*-nitro-benzoyl)-äthyl]-äthanolamin-hydrochlorid.*

8.25 g ( $1/_{100}$  Mol) *m*-Nitro-acetophenon, 2 g Paraformaldehyd und 5 g Äthanolamin-hydrochlorid werden mit 20 ccm Eisessig auf dem Wasserbad erhitzt. Da das Gemisch bei längerem Erhitzen eine immer dunklere Färbung annimmt, läßt man nach 2 Stdn. erkalten und gibt solange Wasser hinzu, als noch eine Trübung eintritt. Hierbei fällt das nicht in Reaktion getretene *m*-Nitro-acetophenon aus. Die Nitroverbindung wird abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure schwach kongosauer gemacht und zur Entfernung restlichen *m*-Nitro-acetophenons einmal ausgeäthert. Wird das Filtrat nun bis fast zur Trockne eingedampft, so erhält man eine schmierige, von Krystallen durchsetzte Masse, die, mit Äther gewaschen und dann aus Äthanol umkristallisiert, ein feinkristallines Hydrochlorid ergibt, das bei 189-191° (Zers.) schmilzt. In Alkohol und Wasser schwer, in Äther unlöslich. Die Ausbeute an reinem Produkt übersteigt nicht 45% d.Theorie.

$C_{20}H_{21}O_3N_3$ , HCl (451.7) Ber. C 53.13 H 4.91 N 9.30 Cl 7.85  
Gef. C 53.06 H 5.07 N 9.08 Cl 7.87.

*Vinyl-[*m*-nitro-phenyl]-keton.*

*N.N-Bis-[ $\beta$ -(*m*-nitro-benzoyl)-äthyl]-äthanolamin-hydrochlorid* wird 7 Stdn. der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im Kühlerrohr scheiden sich farblose Krystallnadeln ab, die von Zeit zu Zeit durch Abstellen der Kühlung in die Vorlage getrieben werden. Das Vinyl-[*m*-nitro-phenyl]-keton schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 106°. In Benzol und Aceton leicht, in Wasser unlöslich; Ausb. rund 50%. Die Lösung des Ketons in Aceton entfärbt Brom und Permanganat augenblicklich.

$C_9H_{11}O_3N$  (177.1) Ber. C 60.96 H 3.98 N 7.91 Gef. C 61.14 H 3.99 N 7.75.

*Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-malonsäure-diäthylester (III).*

Ein Gemisch von 3.5 g ( $1/_{100}$  Mol) *N.N-Bis-[ $\beta$ -benzoyl-äthyl]-äthanolamin* und 1.5 g Malonester, dem zur Homogenisierung 5 ccm absol. Alkohol zugesetzt werden, läßt man mit 5 ccm Natriumäthylat-Lösung, die 0.1 g Natrium enthält, 4 Tage stehen. Man gießt dann in soviel 10-proz. Salzsäure, daß die Mischung eben kongosauer ist. Das ausgefallene Öl wird mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Man trocknet mit Natriumsulfat, dampft dann den Äther ab und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Äthanol um; Schmp. 99°. In Alkohol und Aceton leicht, in Benzol schwer, in Petroläther und Wasser unlöslich.

$C_{25}H_{28}O_6$  (424.2) Ber. C 70.72 H 6.65 Gef. C 70.81 H 6.69.

<sup>5)</sup> B. 36, 1355 [1903].