

Über Mannichbasen, VII<sup>1)</sup>

## Die Konstitution der Mannichbase aus 2-Naphthol und Hexamethylenetetramin<sup>2)</sup>

*Hans Möhrle\** und *Barbara Gusowski*

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin,  
D-1000 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2 + 4

Eingegangen am 13. April 1973

Das von *Galimberti* und *Erba* beschriebene Umsetzungsprodukt besitzt nicht die angegebene Konstitution eines Bis(2-naphthyloxymethyl)amins (**2**), sondern ist 1-(2,3-Dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazin-2-ylmethyl)-2-naphthol (**7**).

### The Constitution of the Mannich Base from 2-Naphthol and Hexamethylenetetramine<sup>1,2)</sup>

The product described by *Galimberti* and *Erba* has been incorrectly formulated as bis(2-naphthyloxymethyl)amine (**2**), it represents 1-(2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazin-2-ylmethyl)-2-naphthol (**7**).

Im allgemeinen erfolgt bei der Mannich-Reaktion mit Phenolen eine Substitution am Kern, und zwar meist in *o*-Stellung. Allerdings wurden auch einige Fälle von Aminomethylierungen am Phenolsauerstoff beschrieben, wobei sich die Strukturannahme zuweilen nur auf die Alkaliunlöslichkeit der Verbindung stützte. Kürzlich wurde jedoch die Phenoläther-Formulierung der Verbindung aus 2-Äthyl-6-methylphenol, Formaldehyd und Dimethylamin als nicht richtig erkannt<sup>2)</sup>. Lediglich bei dem von *Galimberti* und *Erba*<sup>3)</sup> hergestellten Produkt aus 2-Naphthol und Hexamethylenetetramin ist in neuerer Zeit von einer amerikanischen Arbeitsgruppe<sup>4)</sup> die schon früher angenommene *O*-Aminomethylierung bestätigt worden.

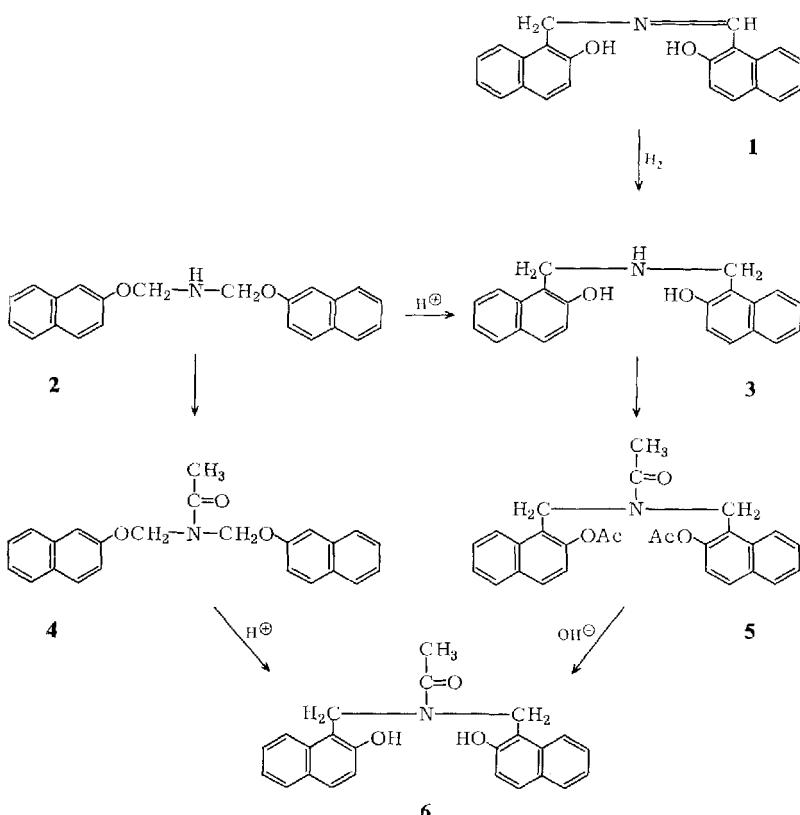
*Galimberti* und *Erba*<sup>3)</sup> hatten die Struktur **2** vorgeschlagen. *Burke* und Mitarbb.<sup>4)</sup> trafen die Entscheidung zwischen **2**, dem *O*-Aminomethylierungsprodukt, und **3**, dem kernsubstituierten Derivat, durch Acetylierungsversuche. Hierbei resultierte ein Monoacetylinderivat, was mit der Struktur einer Ausgangsverbindung **3** nicht zu vereinbaren war, weshalb das Acetylierungsprodukt als **4** formuliert wurde. Damit schien aber für die ursprüngliche Substanz die Aminoätherstruktur von *Galimberti* und *Erba* bestätigt.

<sup>1)</sup> VI. Mitteil.: *H. Möhrle und Chr. Miller*, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

<sup>2)</sup> Auszugsweise vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 3. 10. 1969 in Karlsruhe; vgl. Mitt. Deut. Pharmaz. Ges. **40**, 65 (1970).

<sup>3)</sup> *P. Galimberti und C. Erba*, Gazz. Chim. Ital. **77**, 375 (1947).

<sup>4)</sup> *W. J. Burke, M. J. Kolbezen, R. J. Reynolds und G. A. Short*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 805 (1956).



Bei Säureeinwirkung auf **4** wurde eine Umlagerung zum entsprechenden Diphenol-derivat **6** beschrieben. Dies erfuhr eine Stützung durch die Darstellung von **3** durch säurekatalysierte Umlagerung des *O*-Aminomethylierungsprodukts **2** oder durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Schiffsschen Base **1**. Die Acetylierung von **3** führt zum Triacetyl-derivat **5**, das mit methanolischer Lauge zum Monoacetat **6** verseift wird. Dies ist mit dem Umlagerungsprodukt des Acetyl-derivats von **2** identisch.

Nach unseren Untersuchungen hat das nach *Galimberti* und *Erba*<sup>3)</sup> dargestellte Produkt, welches im Schmelzpunkt<sup>4)</sup> und den anderen Konstanten mit den Literaturangaben übereinstimmt, die Konstitution **7**.

Dies ergibt sich aus dem NMR-Spektrum, welches Signale für drei Methylengruppen mit verschiedener chemischer Verschiebung zeigt: das  $\text{OCH}_2\text{N}$  entsprechende bei  $\tau = 4.98$  und zwei bei höherem Feld, die den Methylengruppen zwischen dem Stickstoff und den Aromaten zuzuordnen sind. Weiterhin ist das phenolische, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare Hydroxyl bei  $\tau = 0.31$  nachzuweisen.

Das Massenspektrum (Abb.) ergibt den erwarteten Molekülpeak bei  $m/e$  341. Das Fragmentierungsverhalten stützt die postulierte Struktur. Die neben dem Basispeak von  $m/e$  128 erscheinenden Hauptpeaks zeigen folgende Fragmentierungswege:

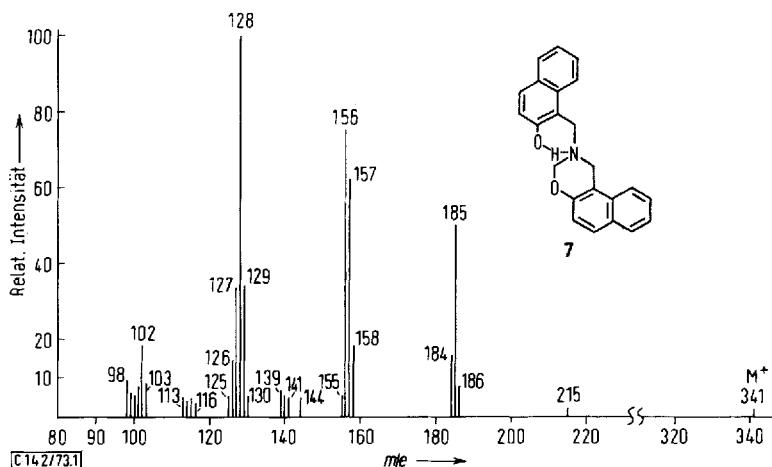
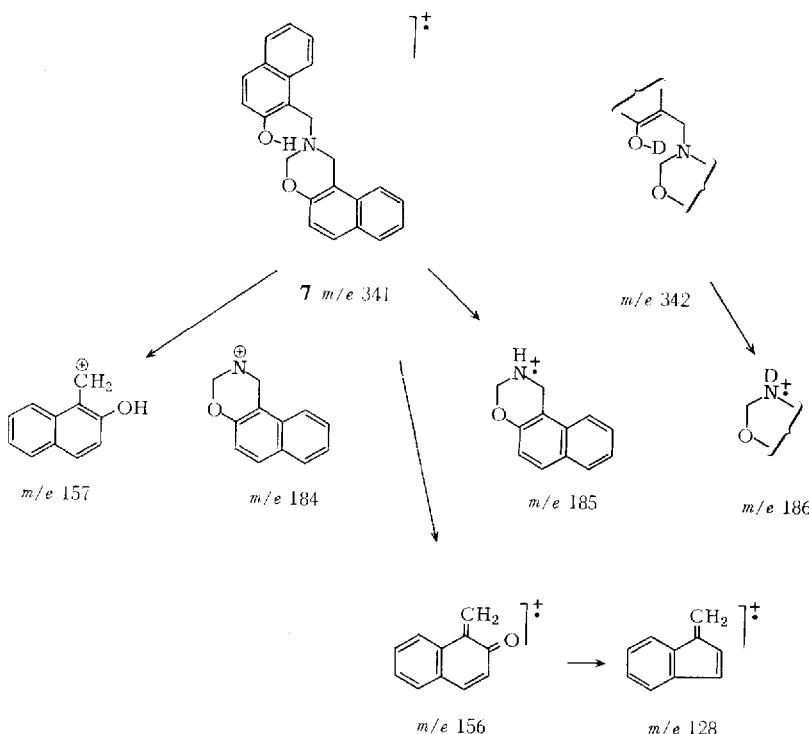


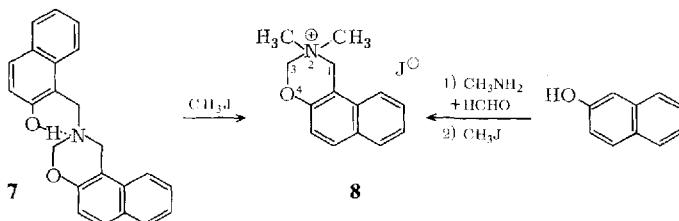
Abb. Massenspektrum von 7 (70 eV/170°C, direkt)



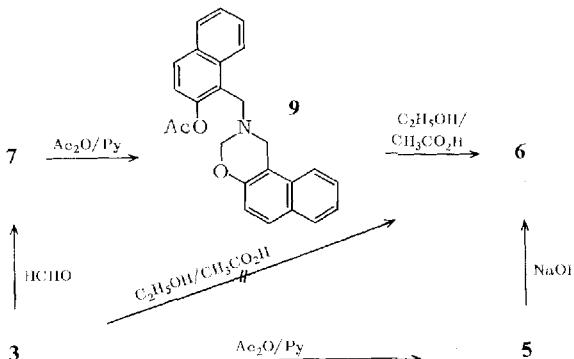
- 1) Den Zerfall des Radikal-Ions zu den Bruchstücken  $m/e$  184 und 157, wobei der weitere Zerfall entsprechend dem Schema verläuft.

2) Den Zerfall unter Wasserstoffwanderung. Dieser Weg wird durch das Auftreten des Fragments  $m/e$  185 wahrscheinlich gemacht und wird gestützt durch den Zerfall der deuterierten Mannichbase, die hauptsächlich ein Bruchstück der Masse  $m/e$  186 liefert.

Bei der Behandlung von 7 mit Methyljodid in Nitromethan erhält man lediglich die Methoverbindung eines Bruchstückes, wobei wahrscheinlich primär eine Amin-Eliminierung vorausgeht. Dieses Methojodid 8 wurde zum Vergleich durch Umsetzung von 2-Naphthol mit Formaldehyd und Methylamin zum Dihydrooxazin<sup>5)</sup> und anschließende Methylierung dargestellt. Das „Abbau“- und das „Synthese“-Methojid sind in allen physikalisch-chemischen Eigenschaften identisch.



Weitere Umsetzungen bestätigen die von uns vorgeschlagene Struktur und berichtigen den früher angenommenen Umwandlungszyklus. Das Monoacetyl derivat 9, das bei der Acetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid erhalten wurde, ist im Gegensatz zur Burke'schen Annahme ein *O*-Acetyl derivat.



Dies wird erhärtet durch das NMR-Spektrum, in dem die drei Methylengruppen noch vorhanden sind, wobei die beiden „benzylischen“ infolge des Wegfalls der Wasserstoffbrücke die gleiche chemische Verschiebung besitzen. Die Methylprotonen der *O*-Acetylgruppe treten bei  $\tau = 8.29$  auf, und es ist keine austauschbare OH-Funktion mehr vorhanden. Während die chemische Verschiebung der Acetylprotonen allein keine Unterscheidung zwischen *N*- oder *O*-Acetyl zuläßt, zeigt das IR-Spektrum die Carbonylbande bei  $1758 \text{ cm}^{-1}$ , welche im Erwartungsbereich von Arylestern liegt und ein Amid ausschließt. Das Massenspektrum lieferte schließlich den erwarteten Molekülpeak und die entsprechende Fragmentierung.

<sup>5)</sup> W. J. Burke, M. J. Kolbezen und C. W. Stephens, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3601 (1952).

Diese Acetylverbindung **9** reagiert bei der Behandlung mit Eisessig/Äthanol zum *N*-Acetyl derivat **6**. Dabei erfolgt in saurem Medium die Spaltung des *N,O*-Acetals, wobei zusätzlich noch eine Art Umesterung eintritt. Dies ergibt sich daraus, daß bei Einwirkung der gleichen Reagenzien auf **3** kein **6** isoliert werden kann.

Die *N*-Acetylverbindung **6** läßt sich auch auf durchsichtigem Weg — und hier stimmen die Befunde von *Burke* mit den unseren überein — gewinnen. Durch Hydrierung der Schiffsschen Base **1** erhaltenes **3** liefert bei der Acetylierung in Pyridin/Acetanhydrid das Triacetat **5**, das im IR-Spektrum Carbonylbanden bei 1753 für *O*-Acetyl und bei 1647 cm<sup>-1</sup> für *N*-Acetyl zeigt. Die Verseifung von **5** führt zum *N*-Acetat **6**, das mit dem „Umesterungsderivat“ aus **9** identisch ist.

Schließlich gelang in geringer Ausbeute auch die Synthese von **7** aus **3** durch Einwirkung von Formaldehyd in Dioxan.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit, Herrn Dr. *B. Langhammer*, Beilstein-Institut Frankfurt/Main, für Nomenklaturvorschläge.

## Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Schmp.-Mikroskop, unkorrig.; Massenspektren: MS 9-Furnia-AEI-Gerät (Manchester); IR-Spektren: Beckman IR 8; NMR-Spektren: Varian-A-60 A.

### *1-(2,3-Dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazin-2-ylmethyl)-2-naphthol (7)*

a) Entsprechend *Galimberti* und *Erba*<sup>3)</sup> wurden 28.8 g 2-Naphthol und 6 g Hexamethylen-tetramin mit 100 ml 96 proz. Äthanol etwa 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus 2-Methoxyäthanol umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 159.5—161°C (Lit.<sup>3,4)</sup> 168°C, 162°C). Ausb. 14.0 g (41%).

MS: s. Abb. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>):  $\tau = 5.72$  s (2), 5.58 s (2) CH<sub>2</sub>N; 4.98 s (2) NCH<sub>2</sub>O; 1.8—3.0 m (12) aromat. H; 0.31 s (1) austauschbar OH.

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (341.4) Ber. C 80.91 H 5.61 N 4.10

Gef. C 81.00 H 5.73 N 3.85 Mol.-Masse 340 (osmometr., Dioxan)

Die Deuterierung wurde durch Umkristallisation aus Dioxan/D<sub>2</sub>O durchgeführt.

b) Aus **3**: 1.0 g **3** wurde unter Rückflußkochen in 50 ml Dioxan gelöst und mit 0.5 ml 36 proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach 1 stdg. Kochen unter Rückfluß erfolgte nochmals Zugabe von 1 ml Formaldehydlösung und halbstdg. Kochen. Anschließend wurde das Dioxan i. Vak. entfernt und der Rückstand aus 2-Methoxyäthanol umkristallisiert. Schmp. 158 bis 160.5°C, Ausb. 180 mg (8.7%). Die Substanz war mit dem Produkt nach a) identisch.

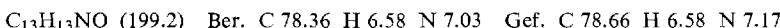
*2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazinium-jodid (8)*: 1.0 g **7** wurde mit 9 g Methyljodid und 10 ml Nitromethan versetzt. Da keine sichtbare Reaktion eintrat, wurde 1.5 h eben zum Rückfluß erwärmt. Nach Abziehen der Lösungsmittel wurde aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 211—212°C, Ausb. 710 mg (71%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>):  $\tau = 6.52$  s (6)  $\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$ ; 4.57 s (2) CH<sub>2</sub>N; 4.30 s (2) OCH<sub>2</sub> $\overset{\oplus}{\text{N}}$ ; 1.6 bis 2.6 m (6) aromat. H.

[C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NOJ] (342.2) Ber. C 49.14 H 5.01 N 4.09 Gef. C 49.16 H 4.81 N 3.98

*2-Methyl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazin*: Darstellung entsprechend<sup>5)</sup>; farblose Kristalle (Methanol) vom Schmp. 67°C (Lit.<sup>5)</sup> 67—68°C).

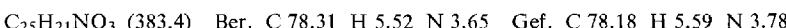
MS (70 eV/220°C direkt): M<sup>⊕</sup> m/e 199. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 7.33 s (3) NCH<sub>3</sub>; 5.70 s (2) CH<sub>2</sub>N; 5.12 s (2) NCH<sub>2</sub>O; 2.0—3.0 m (6) aromat. H.



Die Methylierung analog der Darstellung von **8** ergab aus absol. Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 212—213°C, die in allen Eigenschaften mit **8** übereinstimmten.

*2-Acetoxy-1-(2,3-dihydro-1H-naphthal-1,2-e//1,3)oxazin-2-ylmethyl)naphthalin* (**9**): Nach Vorschrift<sup>4)</sup>; farblose Kristalle (Benzol/Petroläther 30—50°C) vom Schmp. 149—151°C (Lit.<sup>4)</sup> 150—151°C).

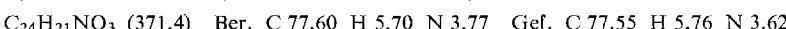
MS (70 eV/210°C direkt): M<sup>⊕</sup> m/e 383. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 8.29 s (3) CH<sub>3</sub>CO; 5.57 s (4) CH<sub>2</sub>N; 4.92 s (2) NCH<sub>2</sub>O; 1.4—2.9 m (12) aromat. H.



*N,N-Bis(2-hydroxy-1-naphthylmethyl)acetamid* (**6**)

a) **9** wurde nach<sup>4)</sup> behandelt: farblose Kristalle (Methanol) vom Schmp. 185—186.5°C (Lit.<sup>4)</sup> 194—196°C).

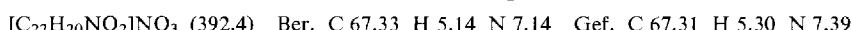
MS (70 eV/230°C direkt): M<sup>⊕</sup> m/e 371. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): τ = 7.98 s (3) CH<sub>3</sub>CO; 4.96 s (4) CH<sub>2</sub>; 2.0—2.9 m (12) aromat. H; —0.09 s (2) austauschbar OH.



b) *Aus 5*: Die Verseifung von **5** wurde nach den Bedingungen von<sup>4)</sup> durchgeführt. Kristallisation aus Essigester: Schmp. 186—187°C; Misch-Schmp. mit dem Produkt nach a) 185.5 bis 187°C und in allen physikalisch-chemischen Eigenschaften mit diesem identisch.

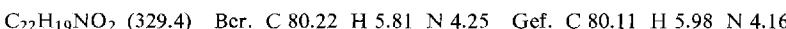
*N,N-Bis(2-hydroxy-1-naphthylmethyl)amin* (**3**): Die Nacharbeitung der Vorschrift von Duff und Furness<sup>6)</sup> ergab kein einheitliches Reaktionsprodukt, sondern nur zu etwa 20% ein Kristallisat, das aus Dimethylformamid/Wasser und aus Aceton/Wasser umkristallisiert werden konnte und den Schmp. 267°C aufwies. Zu dem gewünschten Produkt kam man erst nach Säurebehandlung.

Deshalb wurde der gesamte Rückstand in warmer methanolischer 2 n HNO<sub>3</sub> gelöst. Beim Erkalten kristallisierte das Nitrat, aus Methanol Schmp. 163°C.



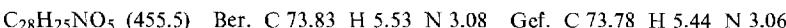
Die Base wurde aus der warmen Lösung des Nitrats in Dimethylformamid mit konz. Ammoniak gefällt. Umkristallisation aus Dimethylformamid/Methanol: farblose, leicht zerstanzliche Kristalle vom Schmp. 131—135°C (Lit.<sup>4,6)</sup> 145°C (Zers.); 170—178°C).

MS (70 eV/200°C direkt): keine Mol.-Masse, offensichtlich wegen Zers.; Fragment mit der höchsten Masse: m/e 312. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): τ = 5.60 s (4) CH<sub>2</sub>; 1.8—3.0 m (15) aromat. H + NH + 2 OH (3 Protonen austauschbar).



*N,N-Bis(2-acetoxy-1-naphthylmethyl)acetamid* (**5**): Die Darstellung erfolgte aus **3** nach Vorschrift<sup>4)</sup>. Zur Reinigung wurde mit Methylenechlorid über eine neutrale Aluminiumoxid-säule filtriert und aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 140.5—142°C (Lit.<sup>4)</sup> 140—142°C).

MS (70 eV/230°C direkt): M<sup>⊕</sup> m/e 455. — <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): τ = 8.02 s (6) CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>; 7.74 s (3) CH<sub>3</sub>CON; 5.15 s (4) CH<sub>2</sub>; 1.9—3.0 m (12) aromat. H.



<sup>6)</sup> J. C. Duff und V. I. Furness, J. Chem. Soc. **1951**, 1512.

[142/73]