

Über Mannichbasen, VII¹⁾

Die Konstitution der Mannichbase aus 2-Naphthol und Hexamethylenetetramin²⁾

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^{1,2)}

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 erkannt²⁾. Lediglich bei dem von *Galimberti* und *Erba*³⁾ hergestellten Produkt aus 2-Naphthol und Hexamethylenetetramin ist in neuerer Zeit von einer amerikanischen Arbeitsgruppe⁴⁾ die schon früher angenommene *O*-Aminomethylierung bestätigt worden.

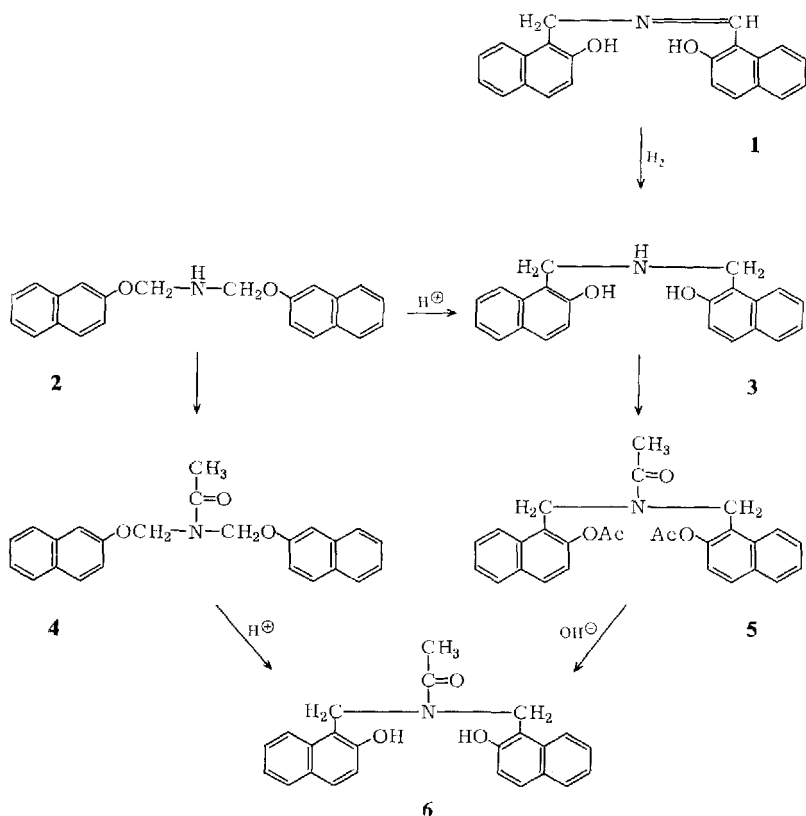
Galimberti und *Erba*³⁾ hatten die Struktur **2** vorgeschlagen. *Burke* und Mitarbb.⁴⁾ trafen die Entscheidung zwischen **2**, dem *O*-Aminomethylierungsprodukt, und **3**, dem kernsubstituierten Derivat, durch Acetylierungsversuche. Hierbei resultierte ein Monoacetylderivat, was mit der Struktur einer 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.

¹⁾ VI. Mittel.: H. Möhrle und Chr. Miller, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

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

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

⁴⁾ 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 Schiff'schen Base **1**. Die Acetylierung von **3** führt zum Triacetylderivat **5**, das mit methanolischer Lauge zum Monoacetat **6** verseift wird. Dies ist mit dem Umlagerungsprodukt des Acetylderivats von **2** identisch.

Nach unseren Untersuchungen hat das nach *Galimberti* und *Erba*³⁾ dargestellte Produkt, welches im Schmelzpunkt⁴⁾ 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 OCH_2N 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 D_2O 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:

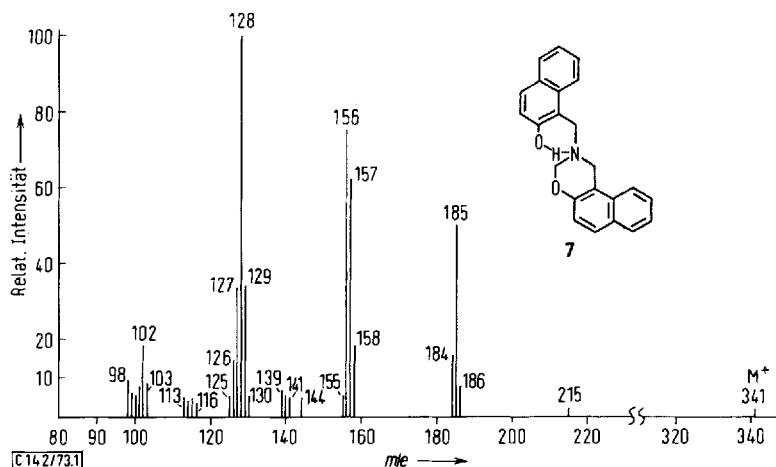
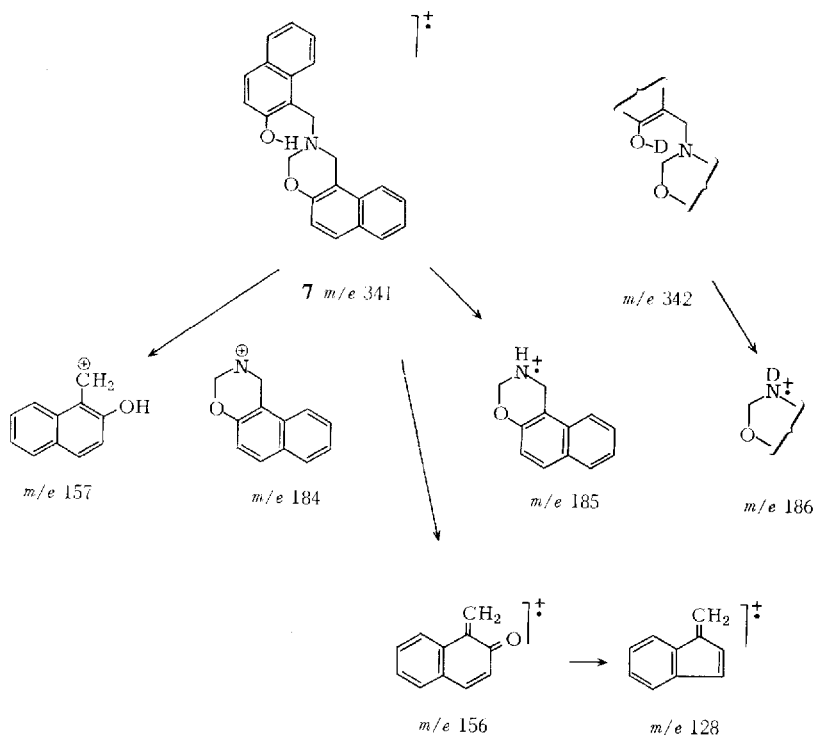


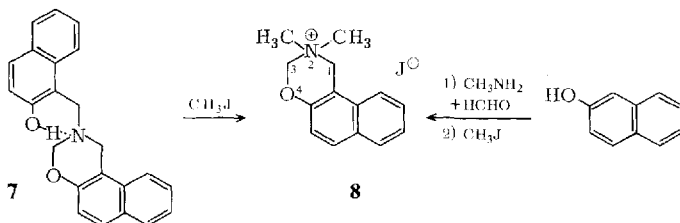
Abb. Massenspektrum von 7 (70 eV/170°C, direkt)



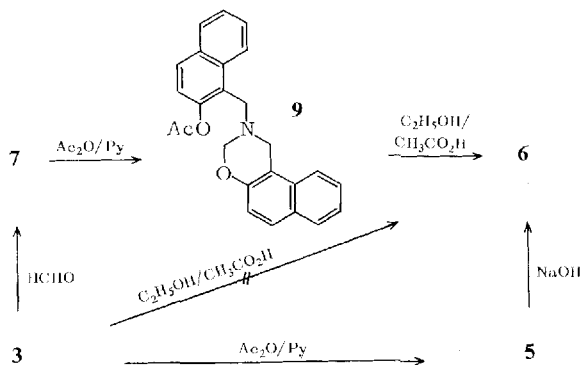
1) Den Zerfall des Radikal-Ions zu den Bruchstücken m/e 184 und 157, wobei der weitere Zerfall entsprechend dem Schema verläuft.

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 Dihydrooxazin⁵⁾ und anschließende Methylierung dargestellt. Das „Abbau“- und das „Synthese“-Methojodid sind in allen physikalisch-chemischen Eigenschaften identisch.



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



Dies wird erhärtet durch das NMR-Spektrum, in dem die drei Methylengruppen noch vorhanden sind, wobei die beiden „benzyllischen“ 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 cm^{-1} , welche im Erwartungsbereich von Arylestern liegt und ein Amid ausschließt. Das Massenspektrum lieferte schließlich den erwarteten Molekülpeak und die entsprechende Fragmentierung.

⁵⁾ 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*-Acetylderivat **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 Schiffschen 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^{-1} 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, uncorr.; 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*³⁾ wurden 28.8 g 2-Naphthol und 6 g Hexamethylen-tetramin mit 100 ml 96proz. 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.^{3,4)} 168°C, 162°C). Ausb. 14.0 g (41 %).

MS: s. Abb. — ¹H-NMR (DMSO-D₆): τ = 5.72 s (2), 5.58 s (2) CH₂N; 4.98 s (2) NCH₂O; 1.8—3.0 m (12) arom. H; 0.31 s (1) austauschbar OH.

C₂₃H₁₉NO₂ (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/D₂O durchgeführt.

b) Aus **3**: 1.0 g **3** wurde unter Rückflußkochen in 50 ml Dioxan gelöst und mit 0.5 ml 36proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach 1 stdg. Kochen unter Rückfluß erfolgte nochmals Zugabe von 1 ml Formaldehydlösung und halbstg. 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 %).

¹H-NMR (DMSO-D₆): τ = 6.52 s (6) [⊕]N(CH₃)₂; 4.57 s (2) CH₂N[⊕]; 4.30 s (2) OCH₂N[⊕]; 1.6 bis 2.6 m (6) arom. H.

[C₁₄H₁₇NO]⁺J⁻ (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 entsprechend⁵⁾; farblose Kristalle (Methanol) vom Schmp. 67°C (Lit.⁵⁾ 67—68°C).

MS (70 eV/220°C direkt): $M^{\ominus} m/e$ 199. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.33$ s (3) NCH_3 ; 5.70 s (2) CH_2N ; 5.12 s (2) NCH_2O ; 2.0–3.0 m (6) arom. H.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199.2) Ber. C 78.36 H 6.58 N 7.03 Gef. C 78.66 H 6.58 N 7.17

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-naphth[1,2-e][1,3]oxazin-2-ylmethyl)naphthalin (**9**): Nach Vorschrift⁴⁾; farblose Kristalle (Benzol/Petroläther 30–50°C) vom Schmp. 149–151°C (Lit.⁴⁾ 150–151°C).

MS (70 eV/210°C direkt): $M^{\oplus} m/e$ 383. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 8.29$ s (3) CH_3CO ; 5.57 s (4) CH_2N ; 4.92 s (2) NCH_2O ; 1.4–2.9 m (12) arom. H.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (383.4) Ber. C 78.31 H 5.52 N 3.65 Gef. C 78.18 H 5.59 N 3.78

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

a) **9** wurde nach⁴⁾ behandelt: farblose Kristalle (Methanol) vom Schmp. 185–186.5°C (Lit.⁴⁾ 194–196°C).

MS (70 eV/230°C direkt): $M^{\oplus} m/e$ 371. — $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): $\tau = 7.98$ s (3) CH_3CO ; 4.96 s (4) CH_2 ; 2.0–2.9 m (12) arom. H; –0.09 s (2) austauschbar OH.

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (371.4) Ber. C 77.60 H 5.70 N 3.77 Gef. C 77.55 H 5.76 N 3.62

b) Aus **5**: Die Verseifung von **5** wurde nach den Bedingungen von⁴⁾ 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 Furness⁶⁾ ergab kein einheitliches Reaktionsprodukt, sondern nur zu etwa 20% ein Kristallinat, 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_3 gelöst. Beim Erkalten kristallisierte das Nitrat, aus Methanol Schmp. 163°C.

$[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2]\text{NO}_3$ (392.4) Ber. C 67.33 H 5.14 N 7.14 Gef. C 67.31 H 5.30 N 7.39

Die Base wurde aus der warmen Lösung des Nitrats in Dimethylformamid mit konz. Ammoniak gefällt. Umkristallisation aus Dimethylformamid/Methanol: farblose, leicht zersetzliche Kristalle vom Schmp. 131–135°C (Lit.^{4,6)} 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. — $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): $\tau = 5.60$ s (4) CH_2 ; 1.8–3.0 m (15) arom. H + $\text{NH} + 2 \text{OH}$ (3 Protonen austauschbar).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (329.4) Ber. C 80.22 H 5.81 N 4.25 Gef. C 80.11 H 5.98 N 4.16

N,N-Bis(2-acetoxy-1-naphthylmethyl)acetamid (**5**): Die Darstellung erfolgte aus **3** nach Vorschrift⁴⁾. Zur Reinigung wurde mit Methylenchlorid über eine neutrale Aluminiumoxidsäule filtriert und aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 140.5–142°C (Lit.⁴⁾ 140–142°C).

MS (70 eV/230°C direkt): $M^{\ominus} m/e$ 455. — $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): $\tau = 8.02$ s (6) CH_3CO_2 ; 7.74 s (3) CH_3CON ; 5.15 s (4) CH_2 ; 1.9–3.0 m (12) arom. H.

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (455.5) Ber. C 73.83 H 5.53 N 3.08 Gef. C 73.78 H 5.44 N 3.06

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