

ÜBER DIE MANNICH-KONDENSATION VON NITRO-HYDROXY-ACETOPHENONEN

Von GY. SIPOS und I. DOBÓ

Institut für Angewandte Chemie der József Attila Universität, Szeged

und B. MATKOVICS

Institut für Organische Chemie der József Attila Universität, Szeged

(Eingegangen am 15. September 1962)

Nitro-hydroxy-acetophenone wurden in Gegenwart von Salzsäure als Katalysator mit Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid kondensiert. Der Einfluss der Versuchsbedingungen und Substituenten auf die Reaktion wurde untersucht. Es konnte festgestellt werden, daß sich die Reaktion mit den besten Ausbeuten in einem Benzol-Nitrobenzol Lösungsmittelgemisch abspielt. Die Untersuchung der Reaktion der Hydroxy- und Nitroacetophenone unter den gleichen Bedingungen zeigte, daß die entsprechenden Aminoketone bei den angewandten Reaktionsparametern aus dem ortho-Hydroxy-acetophenon und den in ortho-Stellung mit einer Hydroxylgruppe substituierten Nitro-hydroxy-acetophenonen nicht bilden, im Falle der Nitro-acetophenone und der keine ortho-Hydroxygruppe enthaltenden Nitro-hydroxy-acetophenone jedoch entstehen.

Wir führten die MANNICH-Kondensation einiger Nitro-hydroxy-acetophenone mit Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid in Gegenwart von Salzsäure als Katalysator durch. Als Lösungsmittel wurde Alkohol, Benzol, Benzol-Nitrobenzol sowie Nitrobenzol verwendet. Mit Ausnahme des Alkohols spielte sich die Reaktion in diesen Lösungsmitteln ab. Die besten Ausbeuten konnten im Benzol-Nitrobenzol Lösungsmittelgemisch erhalten werden [1], was darauf schließen läßt, dass die Entfernung des gebildeten Wassers den größten Einfluss auf die Ausbeute ausübt (Tab. I).

Im Zusammenhange mit der Reaktionsdauer konnte festgestellt werden, daß die Ausbeute über einer optimalen Reaktionsdauer sowohl bei der Anwendung von Benzol-Nitrobenzol als auch in Nitrobenzol alleine abzunehmen beginnt. Die optimale Reaktionszeit ist in Nitrobenzol in der Regel kürzer als in Benzol-Nitrobenzol oder Benzol (Tab. I), woraus geschlossen werden kann, dass das Dipolmoment des angewandten Lösungsmittels die Reaktionsgeschwindigkeit möglicherweise beeinflusst.

Aus der Reihe der Nitro-hydroxy-ketone reagiert das 4- und 5-Nitro-2-hydroxy-acetophenon unter den obigen Bedingungen nicht. Kein entsprechendes Aminoketon bildete sich unter diesen Bedingungen auch aus dem ortho-Hydroxy-acetophenon. Bei dieser Reaktion konnte ein definierbares Produkt weder wesentlich drastischeren noch unter milderen Reaktionsparametern isoliert werden. Aus dem gesagten geht also hervor, dass die Hydroxylgruppe in den eine ortho-Hydroxylgruppe enthaltenden

Acetophenonen den Ablauf der Kondensation verhindert. Es gelang auch nicht, die Reaktion in Gegenwart von Natronlauge als Katalysator durchzuführen, da aus den Analyseergebnissen der erhaltenen Produkte darauf geschlossen werden kann, dass diese Ketone als Phenole reagieren. Keine Reaktion spielte sich auch beim

Tabelle I.

-phenyl-3-piperidino- propanon-1-hydrochlorid	Benzol-Nitrobenzol		Nitrobenzol		Benzol	
	Zeit (Std.)	Ausbeute %	Zeit (Std.)	Ausbeute %	Zeit (Std.)	Ausbeute %
1-(3-Nitro-4-hydroxy)-	1 1/2	10,73	1/2	22,5	—	—
	3	30,68	3	—	3	21,5
	6	40,54	6	—	6	28,6
	9	50,5	—	—	—	—
	12	19,7	—	—	—	—
1-(6-Nitro-3-hydroxy)-	6	72,3	1 1/2	14,1	—	—
	8	44,66	3	64,9	3	38,6
	9	keine	6	22,1	6	31,4
1-(4-Nitro-3-hydroxy)-	5	12,34	1/2	7,15	—	—
	9	34,8	3	6,8	3	45,6
	12	29,2	—	—	6	37,9
1-(2-Nitro-3-hydroxy)-	3	6,1	1/2	—	—	—
	6	33,85	3	25,02	3	43,9
	9	4,09	6	23,06	6	25,06
1-(2-Nitro-3-hydroxy)-	6	33,8	6	35,9	—	—

Tabelle II.

-phenyl-3-piperidino- propanon-1-hydrochlorid	Benzol-Nitrobenzol		Nitrobenzol		Benzol	
	Zeit (Std.)	Ausbeute %	Zeit (Std.)	Ausbeute %	Zeit (Std.)	Ausbeute %
1-(4-Nitro)-	3	31,9	1/2	22,3	—	—
	6	42,8	1 1/2	30,2	—	—
	9	43,2	3	33,9	6	29,4
1-(3-Nitro)-	3	36,6	1 1/2	18,2	—	—
	6	40,25	3	22,9	—	—
	9	42,2	9	8,52	6	24
1-(2-Nitro)-	3	34,3	1 1/2	24,6	—	—
	6	35,2	3	30,1	—	—
	9	13,8	6	39,3	—	—
1-(4-Hydroxy)-	1 1/2	15,9	—	—	—	—
	6	35,5	4	20,2	4	24,5
	9	7,2	—	—	—	—

Versuch der Kondensation des meta-Hydroxy-acetophenons ab, bzw. es entstand ein nicht difinierbares Polymerprodukt. Die Polymerisation spielte sich in diesem Falle schon bei Raumtemperatur, ca. 1/4 Stunde nach dem Vermischen der Reaktionspartner ab. Die Kondensation des para-Hydroxy-acetophenons spielte sich demgegenüber unter den angewandten Reaktionsbedingungen mit guter Ausbeute ab (Tab. II).

Außer den Hydroxy-acetophenonen wurde die Kondensation unter den oben erwähnten Bedingungen auch mit den Nitro-acetophenonen durchgeführt.

Im Falle der Nitro-acetophenone, unter Anwendung von Benzol-Nitrobenzol Lösungsmittelgemisch nahm die Ausbeute mit der Verlängerung der Reaktionsdauer kaum zu. Nur beim ortho-Nitro-acetophenon konnte festgestellt werden, daß die Ausbeute bei einer Reaktionszeit von 9 Stunden um ca. auf 1/3 abgenommen hat.

Die durch uns hergestellten Verbindungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Mit dem 1-(3-Nitro-4-hydroxy-)phenyl-3-piperidino-propanon-1-chlorhydrat wurden pharmakologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, daß die Verbindung über eine nikotinartige Wirkung verfügt, einen ganglienerregenden Effekt ausübt und einen Anstieg von Blutdruck und Atemfrequenz — z. B. bei Katzen — verursacht. Die Wirkung ist intensiver, wenn die Verbindung nicht intravenös sondern intraarteriell verabreicht wird. Zur Herbeiführung der erwähnten Wirkung wären bei Katzen 5 mg/kg Körpergewicht notwendig, während, die tödliche Dosis 200 mg/kg betrug. Die erwähnten Effekte werden durch TEA gehemmt.

* * *

Für die pharmakologischen Untersuchungen sind wir Herrn J. PÓRSZÁS zu Dank verpflichtet, für die Durchführung der Mikroanalysen danken wir Frau L. K. LÁNG und Frau B. G. BOZÓKI und für die technische Hilfe E. GYÜRKI.

*Experimenteller Teil**

Durchführung der Kondensationen

a) In Alkohol (2)

0,18 g (1 mMol) Keton und 0,12 g (1 mMol) Piperidinhydrochlorid wurden in 5 ml abs. Alkohol suspendiert, dann wurden 0,05 g 73%-iges Paraformaldehyd und 2 Tropfen konzentrierte Salzsäure zugegeben und das Gemisch wurde 1,5 Stunden hindurch gekocht. Es folgte Zugabe von weiteren 1,05 g Paraformaldehyd und weiteres dreistündiges Sieden. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Je nach der Qualität des Ketons schied sich in einigen Fällen eine feste Substanz aus. War dies nicht der Fall, so wurde das Reaktionsgemisch an freier Luft eingedampft. In den meisten Fällen gelang es, sowohl das als Ausgangsmaterial verwendete Keton wie auch das Piperidinhydrochlorid vollständig oder teilweise zurückzuerhalten.

b) In Benzol-Nitrobenzol (1)

0,1 g (0,55 mMol) Keton, 0,10 g (0,80 mMol) Piperidinhydrochlorid und 0,05 g 73%-iges Paraformaldehyd wurden in 1 ml eines Benzol-Nitrobenzol Gemisches (1:1) suspendiert und nach Ansäuern mit 2 Tropfen konzentrierter

* Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Salzsäure auf dem siedenden Wasserbade in einem solchen System erwärmt (Reaktionszeiten siehe Tabelle), das mit einer mit Benzol beschickten Wasserfalle versehen war. Die Auflösung des Stoffes kann infolge der Ausscheidung des Reaktionsproduktes nicht beobachtet werden. Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde das Gemisch für 24 Stunden im Kühlschrank beiseitegestellt, dann filtriert, der Niederschlag mit kaltem Athylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet. Die erhaltene Substanz wurde unter gleichzeitiger Behandlung mit Entfärbungskohle aus heissem absolutem Athanol umkristallisiert. Ausbeuten siehe Tabelle.

c) In Nitrobenzol

Verwendet wurden die gleichen Stoffmengen wie unter b), als Lösungsmittel diente das gleiche Volumen Nitrobenzol. Die übrigen Reaktionsbedingungen und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches sind die gleichen, die auch unter b) geschrieben wurden.

d) In Benzol

Die Reaktionen wurden mit den gleichen Stoffmengen und unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wie unter b), die Menge des Lösungsmittels betrug jedoch 2 ml. Die übrigen Reaktionsbedingungen und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches waren die gleichen, die unter b) bereits beschrieben wurden.

Die mit den Kondensationen zusammenhängenden wichtigsten Daten sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Tabelle III.

-phenyl-3-piperidino- propanon-1-HCl	Kristallformen	Schmp.	Bruttoformel	Mol. Gew.	Berechnet		Gefunden	
					N	Cl	N	Cl
1-(3-Nitro-4-hydroxy)-	Weisse Nadeln	196°	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N ₂ Cl	314,7	8,9	11,2	8,6	10,4
1-(6-Nitro-3-hydroxy)-	Gelbliche Nadeln	136°	„	„	„	„	8,7	10,4
1-(2-Nitro-5-hydroxy)-	Weisse Nadeln	139°	„	„	„	„	8,4	—
1-(2-Nitro-3-hydroxy)-	Knochenfarbene Kristallnadeln	202°	„	„	„	„	8,7	10,0
1-(4-Nitro-3-hydroxy)-	Lebhaft gelbe Kristallnadeln	187°	„	„	„	„	8,7	10,8
1-(4-Nitro)-	Gleichweisse Kristalle	202°	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N ₂ Cl	298,7	9,3	11,8	8,9	11,8
1-(3-Nitro)-	Weisse Kristalline Substanz	171°	„	„	„	„	9,4	11,0
1-(2-Nitro)-	Gelbliche Kristallnadeln	192°	„	„	„	„	—	11,11
1-(4-Hydroxy)-	Weisse Kristalline Substanz	199°	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ NCl	269,7	5,1	13,1	5,0	13,2

Literatur

- [1] Fry, E. M.: J. Org. Chem. 10, 259 (1945).
[2] Issekutz L., J. Pórszász, K. Nádor: Acta Pharm. Hung. 3, 85 (1954).

О КОНДЕНСАЦИИ НИТРО-ГИДРОКСИ- АЦЕТОФЕНОНОВ МАННИХА

Г. Шипош, И. Добо, Б. Маткови

Конденсировались нитро-гидрокси-ацетофеноны формальдегидом и пиперидин-гидрохлоридом в присутствии катализатора хлористоводородной кислоты. Было рассмотрено действие на реакцию обстоятельств, а также замещенных.