

der Destillations-Apparatur wird mit Kohlensäureschnee gekühlt. Ab etwa 90° Ölbadtemperatur kondensieren sich in der gekühlten Vorlage einige Tropfen einer leicht beweglichen Flüssigkeit, die am Siedepunkt und Geruch als Diäthyläther erkannt wird. Der Kolbeninhalt verfestigt sich bei der Ätherabspaltung. Nach 40 Min. Erhitzen, das bis zu einer Temperatur von 180° gesteigert wird, ist die Abspaltung beendet und das Kolbengewicht konstant. Der Gewichtsverlust schwankt jeweils bei den einzelnen Versuchen. Im angegebenen Beispiel beträgt er 138 mg, was einer Abspaltung von 1.77 Moll. Diäthyläther pro Mol. Hexaäthylester der Triphosphornitrilsäure entspricht. Die zurückbleibende Masse ist in Wasser zunächst schwer löslich. Nach längerem Stehen tritt Gelatinierung und schließlich Lösung mit stark saurer Reaktion ein. Der Phosphorgehalt des durch Erhitzen erhaltenen festen Produktes betrug 40.6%.

Tetrasilber-Salz der Tetrametaphosphimsäure (X): Zu einer verdünnten heißen Lösung von 1.5 g Tetrametaphosphimsäure⁸⁾ wird überschüss. Silbernitrat-Lösung hinzugegeben. Es fällt ein feinkörniger, farbloser Niederschlag des Silbersalzes X aus, der nach dem Abnutschen zunächst mit schwach angesäuertem Wasser, danach mit reinem Wasser gewaschen wird. Zur leichteren Trocknung übergießt man den Niederschlag mit etwas Aceton. Die letzten Wasserspuren lassen sich in der evakuierten Trockenpistole bei 100° entfernen; Ausb. 3.12 g (88.2% d.Th.).

Tetraäthylester der Tetraäthyl-tetrametaphosphimsäure (XIV): 3 g Tetrasilber-tetrametaphosphimat (X) werden mit überschüss. Äthyljodid (5.2 g) im zugeschmolzenen Rohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Durch zweimalige Extraktion des Rohrinhaltes mit Chloroform und Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 0.6 g (26% d.Th.) eines gelblichen Öls.

$C_{16}H_{40}O_8N_4P_4$ (540.4) Ber. C 35.6 H 7.4 P 22.9 Gef. C 34.7 H 7.2 P 23.4
Atomverhältnis C: (H): P = 15.4: (38.0): 4.0

131. Heinrich Hellmann und Elisabeth Renz: Synthesen in der Oxindol-Reihe; über einen anomalen Verlauf der Kondensationsreaktionen tertiärer Mannich-Basen

[Aus dem Max Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 4. August 1951)

Versuche zur Synthese von Oxindolyl-alanin (α -Oxy-tryptophan) ausgehend von Oxindol und Dioxindol, vornehmlich unter Anwendung der Mannich-Reaktion, werden beschrieben. Während mit Oxindol und seinen Derivaten keine normale Mannich-Reaktion eintrat, bildeten Diacyl-dioxindole mit Formaldehyd und sekundären Aminen glatt die erwarteten tertiären Mannich-Basen. Diese Basen setzten sich jedoch mit Formamino-malonester nicht im Sinne einer Kondensation um, sondern tauschten ihre Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen das aktive H-Atom des Esters aus. Diese merkwürdige, bisher nur bei der Tryptophan-Synthese aus Indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester beobachtete Austauschreaktion trat auch zwischen Diacyl-dioxindolen und Piperidinomethyl-formamino-malonester ein. Versuche, Oxindolyl-alanin aus *o*-Nitro-phenylessigester, *o*-Nitro-phenylmalonester und *o*-Nitro-mandelsäureester durch Mannich-Reaktion zu synthetisieren, mißlingen.

Die synthetische Darstellung des Oxindolyl-alanins (α -Oxy-tryptophans), das bis vor kurzem allgemein als Primärprodukt der biologischen Oxydation des

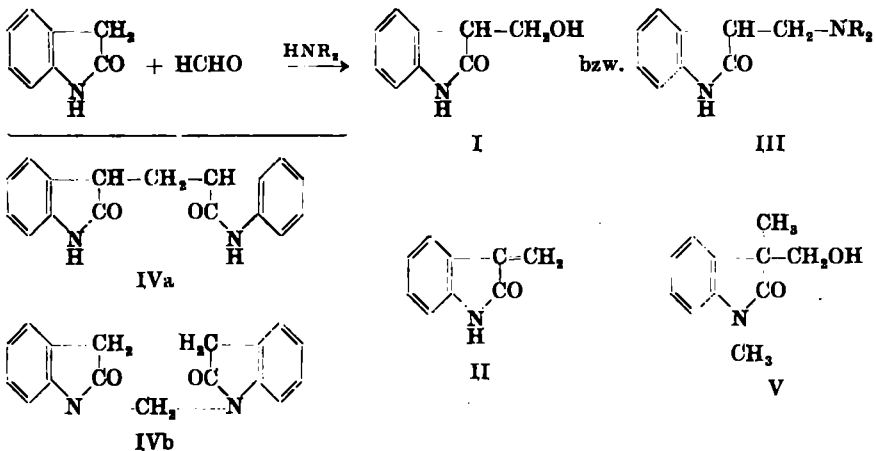
⁸⁾ H. N. Stokes, Amer. chem. Journ. 18, 780 [1896].

Tryptophans angesprochen¹⁾, aber noch niemals im tierischen Organismus nachgewiesen, sondern bisher lediglich als Hydrolyseprodukt aus dem Giftstoff des Knollenblätterpilzes gefaßt worden ist, hat ungewöhnliche Schwierigkeiten bereitet. In verschiedenen Laboratorien hat man vergeblich die Synthese dieser Aminosäure zu verwirklichen gesucht^{2, 3, 4)}, bis ihre erfolgreiche Durchführung vor kurzem J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, C. E. Dalglish und A. Neuberger⁵⁾ durch Kondensation von Isatin und Brenztraubensäureester und M. Kotake, T. Sakan und T. Miwa⁶⁾ durch Michael-Kondensation von *o*-Nitro-phenylessigester und Methylenealonester gelang.

Auch wir haben uns um die Synthese des Oxindolyl-alanins vergeblich bemüht. Bei diesen Versuchen sind wir in der Oxindol-Reihe, in der schon L. Horner⁴⁾ Überraschungen erfahren hat, auf verschiedene unerwartete Reaktionen gestoßen, deren Mitteilung uns für die Kenntnis dieser interessanten Stoffklasse förderlich erscheint.

a) Von Oxindol ausgehende Synthesen

Horner⁴⁾ hat auf verschiedenen Wegen versucht, das Oxindolyl-carbinol(I) darzustellen, um nach Austausch der Oxygruppe gegen Halogen eine Sörensen'sche Aminosäure-Synthese durchführen zu können. Die Darstellung des



Carbinols gelang ihm weder durch Reduktion des Oxindol-aldehyds noch durch Abbau der Oxindolyl-essigsäure; er erhielt an Stelle des Carbinols I ein Produkt, das seine Entstehung wahrscheinlich einer Wasserabspaltung aus intermediär

¹⁾ Zur Diskussion über die Rolle des Oxindolyl-alanins im Tryptophan-Stoffwechsel, vergl. H. Hellmann, Habilitationsschrift, Tübingen 1951, u. C. E. Dalglish, W. E. Knox u. A. Neuberger, *Nature* **168**, 20 [1951].

²⁾ H. Fischer u. K. Smeykal, *B.* **56**, 2368 [1923].

³⁾ P. L. Julian, J. Piki u. F. E. Wantz, *Journ. Amer. chem. Soc.* **57**, 2026 [1935].

⁴⁾ L. Horner, *A.* **548**, 117 [1941]. ⁵⁾ *Biochem. Journ.* **48**, 591 [1951].

⁶⁾ *Journ. Amer. chem. Soc.* **72**, 5085 [1950]; *Journ. Inst. Polytechn. Osaka City Univ.* **1**, Nr. 1, Ser. C1 [1950].

gebildetem Carbinol I verdankt. Um die Wasserabspaltung zu verhindern, haben wir als schonendstes Verfahren zur Darstellung des Oxindolyl-carbinols (I) die Addition von Formaldehyd an Oxindol angewendet. Oxindol und Formaldehyd allein reagieren nicht miteinander, wohl aber nach Zusatz katalytischer oder stöchiometrischer Mengen von organischen Basen, wie Dimethylamin und Piperidin. Als Reaktionsprodukte waren entweder das Carbinol I oder Mannich-Basen vom Typ III zu erwarten, die nach den Erfahrungen mit den entsprechenden Mannich-Basen des Indols bei Tryptophan-Synthesen⁷⁾ für Oxindolyl-alanin-Synthesen hervorragend geeignet sein sollten. Statt ihrer wurde in allen Fällen eine weiße amorphe Substanz mit hohem Zersetzungspunkt (235–240°) erhalten, deren Stickstoffgehalt auf ein Methylen-bis-oxindol hindeutet, in dem zwei Moleküle Oxindol über eine Methylengruppe in 1- oder 3-Stellung miteinander verknüpft sind (IVa oder IVb). Da *N*-Acetyl-oxindol ein entsprechendes Produkt liefert, ist anzunehmen, daß die Methylengruppe die Oxindol-Moleküle in 3-Stellung verknüpft (IVa). Hierfür spricht auch die Übereinstimmung in den Löslichkeitseigenschaften und den Zersetzungspunkten von IV und dem Dihydro-Derivat des von Horner durch Kondensation von Oxindol-aldehyd und Oxindol erhaltenen Isatinabkömmlings. Für den Bildungsmechanismus der Bis-Verbindung ist anzunehmen, daß das Carbinol I bzw. die Mannich-Basen III tatsächlich entstehen, daß sie sich aber sofort mit noch unverändertem Oxindol unter Abspaltung von Wasser bzw. sekundärem Amin weiter umsetzen, ohne gefaßt werden zu können. Die von Horner für seine Synthesen angenommene Bildung eines Äthylen-Derivates (II) kommt hier nicht in Frage, weil das daraus entstehende Dimere mit unserer Substanz nicht identisch ist.

Ein dimolekulares Produkt erhielten wir auch aus 3-Formyl-oxindol unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion. Dieser Versuch wurde ausgeführt auf Grund des Befundes von Julian, Pikel und Wantz³⁾, daß die Formylgruppe bei der Alkylierung des 1-Methyl-3-formyl-oxindols mit Methyljodid und Natriumäthylat quantitativ abgespalten wird und nur eine Methylgruppe in 3-Stellung eintritt.

Da wir fanden (s. u.), daß in 1.3-Stellung diacyliertes Dioxindol sehr leicht normale Mannich-Basen bildet, lag der Gedanke nahe, das in 1.3-Stellung dibenzoylierte Oxindol auf sein Verhalten bei der Mannich-Reaktion zu untersuchen. Alle Benzoylierungsversuche am Oxindol führten jedoch nur zu dem als einzigem Benzoyl-Derivat bereits beschriebenen 1.3.3-Tribenzoyl-oxindol, das kein reaktionsfähiges Wasserstoff-Atom mehr in 3-Stellung besitzt.

Die Addition von Formaldehyd unter Bildung eines Carbinols erreichten wir unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion nur bei einem einzigen Oxindol-Derivat, dem 1.3-Dimethyl-oxindol. Das gebildete 1.3-Dimethyl-oxindolyl-(3)-carbinol (V) kommt jedoch für eine Oxindolyl-alanin-Synthese nicht in Frage; es stellt lediglich eine Ausgangssubstanz für das biologisch bedeutungslose, schon auf anderem Wege von Julian und Mitarbb.³⁾ dargestellte 1.3-Dimethyl-oxindolyl-alanin dar. Es ist bemerkenswert, daß sich das Carbinol V auch mit überschüssigem Amin nicht zur Mannich-Base umsetzt.

⁷⁾ H. Hellmann, *Ztschr. physiol. Chem.* **284**, 163 [1949].

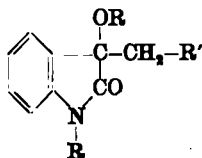
Nach Horner's und unseren eigenen Erfahrungen kann festgestellt werden, daß unsubstituiertes Oxindol sich nicht für die Darstellung des Oxindolyl-carbinols eignet, und daß weder Oxindol selbst noch seine Derivate zur Bildung normaler Mannich-Basen befähigt sind.

Das erwähnte 1.3-Dimethyl-oxindolyl-alanin wurde von Julian und Mitarbb. durch Umsetzung des Natriumsalzes von 1.3-Dimethyl-oxindol mit Bromacetal und Anwendung der Streckerschen Aminosäure-Synthese auf den dabei gewonnenen Aldehyd dargestellt. Die entsprechende Umsetzung mit *N*-Methyl-oxindol gelingt nicht, während bei unsubstituiertem Oxindol der Substituent ausschließlich die 1-Stellung aufsucht. Mit diesen Befunden stehen unsere erfolglosen Versuche zur Umsetzung von *N*-Acetyl-oxindol mit α -Acetamino- β -chlor-propionsäureester⁸⁾ in Einklang.

Wie Horner⁴⁾ schon gezeigt hat, ist Oxindol für die Michael-Kondensation geeignet; es nimmt bei Umsetzung mit Acrylsäureester in 1- und 3-Stellung je ein Molekül Acrylester auf unter Ausbildung eines Oxindol-dipropionsäureesters. Michael-Kondensationen zwischen *N*-Acetyl-oxindol und α -Acetamino-acrylsäureester⁹⁾ bzw. α -Chlor-acrylnitril führten bei uns zu keinem definierten Produkt. Auch Versuche zur Kondensation von Oxindol bzw. *N*-Acetyl-oxindol mit Piperidinomethyl-formamino-malonester, die wir in Analogie zu unserer glatt verlaufenden Synthese von Tryptophan aus Indol¹⁰⁾ anstellten, führten zu keinem Erfolg.

b) Von Dioxindol ausgehende Synthesen

Nach den vergeblichen Versuchen, vom Oxindol aus zum Oxindolyl-alanin zu gelangen, haben wir das Dioxindol und seine Derivate in bezug auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Mannich-Basen geprüft. Dabei zeigte sich, daß freies Dioxindol und sein *N*-Acetyl-Derivat, ebenso wie Oxindol und *N*-Acetyl-oxindol, keine Mannich Reaktion eingehen. Hiagegen bilden die *O,N*-Diacyl-dioxindole mit Formaldehyd und Diäthylamin bzw. Piperidin überraschend leicht ohne Zusatz von Kondensationsmitteln quantitativ die normalen tertiären Basen.



- VI: R - CO·C₆H₅, R' = N(C₂H₅)₂
 VII: R = CO·CH₃, R' = N(C₂H₅)₂
 VIII: R = CO·C₆H₅, R' = NC₅H₁₀
 IX: R = CO·CH₃, R' = NC₅H₁₀

Zur Darstellung von 3-Diäthylaminomethyl-*O,N*-dibenzoyl-dioxindol (VI) vom Schmp. 122° und 3-Diäthylaminomethyl-*O,N*-diacetyl-dioxindol (VII) vom Schmp. 72° genügt es die kristallisierten Diacyl-dioxindole in einer Mischung äquimolarer Mengen von Diäthylamin und 40-proz. Formalin einige

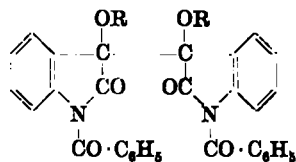
⁸⁾ E. Fischer u. K. Raske, B. 40, 3719 [1907].

⁹⁾ M. Bergmann u. K. Grafe, Ztschr. physiol. Chem. 187, 187 [1930].

¹⁰⁾ A. Butenandt, H. Hellmann u. E. Renz, Ztschr. physiol. Chem. 284, 175 [1949].

Minuten bei Zimmertemperatur zu verrühren. In der Mischung mit Diacetyl-dioxindol tritt kurze Zeit klare Lösung ein, worauf die Base VII plötzlich vollständig auskristallisiert; im Reaktionsgemisch mit Dibenzoyl-dioxindol wird überhaupt keine äußere Veränderung wahrgenommen. Bei der Darstellung von 3-Piperidinomethyl-*O,N*-diacetyl-dioxindol (IX) vom Schmp. 72° erfolgt die kristalline Abscheidung aus dem Gemisch erst nach einigen Tagen, und die Bildung von 3-Piperidinomethyl-*O,N*-dibenzoyl-dioxindol (VIII) vom Schmp. 142° muß erst durch 5 Min. langes Erhitzen auf dem Wasserbad in Gang gebracht werden. Die Basen sind farblos und lassen sich gut aus wenig Alkohol umkristallisieren.

N-Acetyl-dioxindol ist leicht durch Reduktion von Acetylisatin mit Natriumdithionit nach C. W. Sumpter¹¹⁾ darstellbar. *O,N*-Diacetyl-dioxindol, vom Schmp. 89°, haben wir durch Istdg. Kochen einer Lösung von *N*-Acetyl-dioxindol in der doppelten Menge Essigsäureanhydrid bzw. einer Lösung von Dioxindol in der dreifachen Menge Essigsäureanhydrid erhalten. Die Darstellung von Dibenzoyl-dioxindol hat uns lange Zeit große Schwierigkeiten bereitet, obwohl A. McKenzie und S. A. Stewart¹²⁾ bereits 1935 berichteten, es aus Dioxindol durch Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin erhalten zu haben. Wird diese Benzoylierung, wie allgemein üblich, bei Zimmertemperatur ausgeführt, so erhält man nur das schon im Jahre 1904 von G. Heller¹³⁾ nach Schotten-Baumann dargestellte *O*-Benzoyl-dioxindol vom Schmp. 134°. Später haben wir festgestellt, daß das Dibenzoyl-dioxindol nur dann mit Sicherheit und in guter Ausbeute entsteht, wenn man Benzoylchlorid in eine eiskalte Lösung von Dioxindol in Pyridin eintröpfelt und anschließend eine halbe Stunde auf 60° erwärmt. Vor dieser Beobachtung haben wir vergeblich versucht, das 3-Benzoyl-dioxindol weiter zu benzoylieren; auch mit überschüssigem Benzoylchlorid in der Wärme gelang es nicht. Bei dem Versuch, die Benzoylierung über das Natriumsalz des *O*-Benzoyl-dioxindols zu erzwingen, wurde ein Monobenzoyl-dioxindol vom Schmp. 104° erhalten, das vermutlich mit dem von A. J. Hill und C. W. Sumpter¹⁴⁾ durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf das Natriumsalz von Dioxindol gewonnenen und von diesen Autoren mit Vorbehalt als 1-Benzoyl-dioxindol angesprochenen Produkt identisch ist. Auch dieses Monobenzoyl-dioxindol konnten wir nicht weiter benzoylieren. Die Identifizierung des Monobenzoyl-dioxindols vom Schmp. 104° als *N*-Benzoyl-dioxindol gelang uns nicht, weil seine Darstellung auf andere Weise nicht möglich war. Ein Reduktionsversuch am Benzoylisatin mit Natriumdithionit zum *N*-Benzoyl-dioxindol hatte keinen Erfolg; die katalytische Hydrierung mit Platinschwarz in alkalischer Suspension führte unter Entfärbung innerhalb weniger Minuten zu einem gut kristallisierenden Produkt vom Schmp. 201°, in dem wir das *N,N'*-Dibenzoyl-isatyd (X) vermuten, da es sich zu einem gut kristallisierenden, farblosen Stoff vom Schmp. 236° benzoylieren läßt, dessen Analyse mit der Zusammensetzung eines Tetrabenzoyl-isatyds (XI) in Einklang steht.



X: R = H XI: R = CO·C₆H₅

Die geplante, von Diacyl-dioxindolen bzw. deren Mannich-Basen ausgehende Synthese von Oxindolyl-alanin ist im Formelschema auf S. 906 wiedergegeben.

Nach unseren Erfahrungen bei den mit Hilfe der Mannich-Reaktion durchgeführten Tryptophan-Synthesen^{7,10)} war zu erwarten, daß Kondensationsprodukte vom Typ XIII sowohl durch Umsetzung der Mannich-Basen von

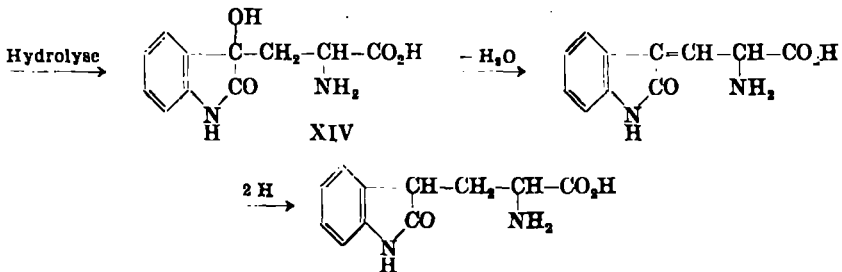
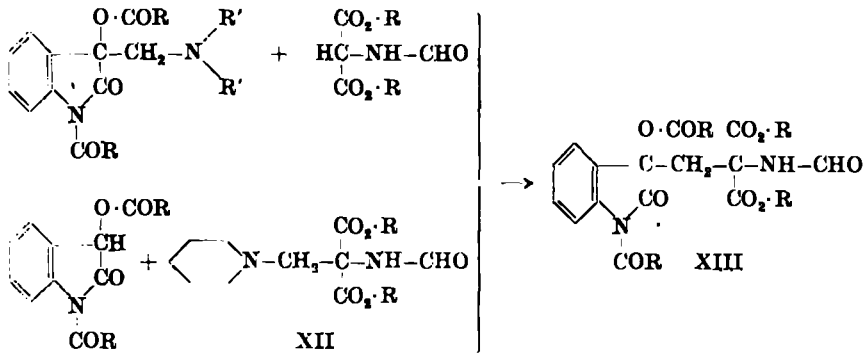
¹¹⁾ Chem. Rev. 87, 471 [1945].

¹²⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 110.

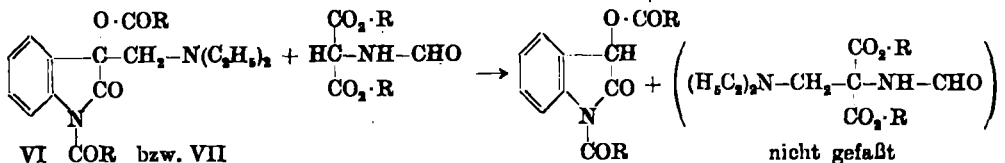
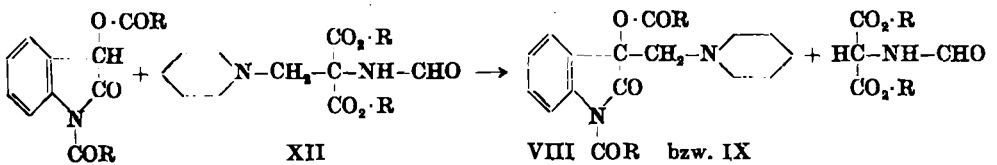
¹³⁾ B. 87, 471 [1904].

¹⁴⁾ Chem. Rev. 87, 471 [1945].

Diacyl-dioxindolen mit Formamino-malonester als auch durch Umsetzung von Diacyl-dioxindolen mit Piperidinomethyl-formamino-malonester (XII) entstehen würden. Die Totalhydrolyse des Kondensationsproduktes XIII müßte



zum Dioxindolyl-alanin (XIV) führen, einer Aminosäure, die großes Interesse beanspruchen kann, da man in ihr eine biologische Vorstufe des Formylkynurens bei der Oxydation von Tryptophan zu Kynurenin vermuten darf.



Überraschenderweise setzten sich die Mannich-Basen nicht im Sinne einer Kondensation zu XIII unter Abspaltung von sek. Amin um, sondern spalteten die ganze Dialkylaminomethyl-Gruppe ab, die ihrerseits an die Stelle des reaktionsfähigen Wasserstoffatoms im anderen Reaktionspartner trat. Es erfolgte also nach vorstehendem Schema zwischen den beiden Reaktionspartnern ein Austausch von einem Wasserstoffatom gegen die Dialkylaminomethyl-Gruppe.

Dieser merkwürdigen Austausch-Reaktion sind wir schon einmal bei der Synthese des Tryptophans aus Indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester¹⁰⁾ begegnet. Trotz weitgehender Variation der Reaktionsbedingungen ist es uns nicht gelungen, den unerwünschten Gruppenaustausch zu verhindern und eine normale Kondensation zu erreichen. Eine Lockerung der C-N-Bindung in der Dialkylaminomethyl-Gruppe durch Bildung quartärer Salze konnte nicht erzielt werden, da die hier benutzten Mannich-Basen weder mit Methyljodid, noch mit Äthyljodid oder Dimethylsulfat quartäre Salze bilden. Auch die Anwesenheit der genannten Halogen-Verbindungen in der Reaktionsmischung hatte keinen Einfluß auf den Verlauf der Reaktion. Umsetzungen von Piperidinomethyl-formamino-malonester mit Dioxindol bzw. *N*-Acetyldioxindol wurden vergeblich versucht.

Nach den bisherigen Erfahrungen können über die Kondensationsfähigkeit tertiärer Mannich-Basen folgende Feststellungen gemacht werden:

1.) Die Kondensationsreaktion tertiärer Mannich-Basen verläuft nicht über den Umweg einer Michael-Kondensation der Äthylenverbindungen, die durch Abspaltung von sekundärem Amin aus den tertiären Basen entstehen könnten, sondern direkt; denn kondensationsfähige Mannich-Basen wie Dialkylaminomethyl-indol⁷⁾ und Piperidinomethyl-formamino-malonester¹⁵⁾ sind gar nicht zur Ausbildung eines Olefins fähig.

2.) Nicht alle mit einer Dialkylaminomethyl-Gruppe ausgestatteten tertiären Mannich-Basen sind in gleicher Weise kondensationsfähig¹⁶⁾.

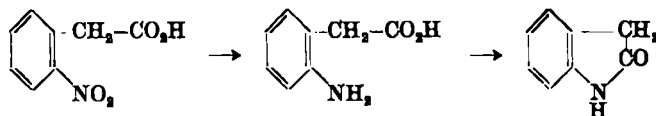
3.) Bei Kondensationsversuchen mit tertiären Mannich-Basen muß mit einem Austausch der Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein Wasserstoffatom zwischen den Kondensationspartnern an Stelle einer normalen Kondensation gerechnet werden.

Trotz dieser Einschränkungen stellt die Kondensationsreaktion mit tertiären Mannich-Basen ein wertvolles synthetisches Mittel dar, dessen Anwendung mehr als bisher in Erwägung gezogen werden sollte; denn die normale Kondensation pflegt sehr glatt vorstatten zu gehen, und die Mannich-Basen sind leicht und schnell darstellbar.

Wir haben nach den Fehlschlägen mit Oxindol und Dioxindol zunächst alle Versuche, von Verbindungen mit vorgebildetem Fünfring aus in Richtung auf Oxindolyl-alanin vorzustoßen, aufgegeben, und uns bemüht, den Fünfring erst in einer späteren Stufe geeigneter Synthesen zu schließen.

c) Versuche für Synthesen mit späterem Fünfringschluß

Oxindol wird am besten aus Chloracetanilid durch Friedel-Craftssche Reaktion dargestellt. Weniger gute Ausbeuten liefert die von P. Neber¹⁷⁾ beschriebene Darstellung durch Reduktion von *o*-Nitro-phenylessigsäure zu



¹⁰⁾ A. Butenandt u. H. Hellmann, *Ztschr. physiol. Chem.* **284**, 168 [1949].

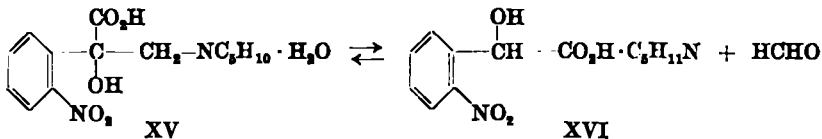
¹⁶⁾ H. Hellmann u. E. Brendle, *Ztschr. physiol. Chem.* **287**, 235 [1951].

¹⁷⁾ B. **55**, 829 [1922].

o-Amino-phenylessigsäure, welche in saurem Milieu spontan unter Wasserabspaltung in Oxindol übergeht. Immerhin eröffnet die Nebersche Bildungsweise die Möglichkeit, durch Reduktion von *o*-Nitro-phenylessigsäure-Derivaten, die am α -C-Atom geeignete Substituenten tragen, zum Oxindolylalanin vorzudringen. Es schien uns deshalb lohnend, das Verhalten der Ester von *o*-Nitro-phenylessigsäure, *o*-Nitro-mandelsäure und *o*-Nitro-phenylmalonsäure unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion zu prüfen, weil die Kondensation ihrer Mannich-Basen mit Acylamino-malonestern zu γ -[2-Nitrophenyl]-glutaminsäure und deren Reduktion und Decarboxylierung zu Oxindolylalanin führen müßte. Mannich selbst hat bereits gefunden, daß Phenylessigsäure und *o*-Nitro-phenylessigsäure keine Mannich-Reaktion eingehen¹⁸⁾, daß aber Phenylmalonsäure¹⁹⁾ und *o*-Nitro-mandelsäure¹⁸⁾ mit Formaldehyd und sekundären Aminen sich glatt zu den erwarteten tertiären Basen kondensieren.

Mit *o*-Nitro-phenylessigester ist uns, ebenso wie mit *o*-Nitro-benzylcyanid, weder eine Mannich-Reaktion noch die Kondensation mit Piperidinomethylformamino-malonester gelungen.

Bei der Veresterung der Piperidinomethyl-nitromandelsäure (XV) mit Diazomethan wurde der Ester als Öl erhalten, das sich nicht mit Formamino-malonester kondensieren ließ. Bei Kondensationsversuchen mit der unveresterten Base wurde das Piperidinsalz der *o*-Nitro-mandelsäure (XVI) vom Schmp. 162° isoliert, das auch entsteht, wenn man die 1 Mol. Kristallwasser enthaltende Base aus warmem Alkohol umzukristallisieren versucht. Das Piperidinsalz setzt sich mit Formaldehyd wieder zur Base XV um:



Mit *o*-Nitro-phenylmalonester konnten keine Versuche angestellt werden, da uns seine Darstellung nicht glückte. Wir haben uns vergeblich bemüht, die Versuche von S. Basterfield und L. A. Hamilton²⁰⁾ zur Nitrierung von Phenylmalonsäure zu reproduzieren. Die Darstellung des Esters aus *o*-Nitrophenylessigester ist nicht möglich, da dieser mit Oxalester kein stabiles Kondensationsprodukt liefert²¹⁾, und die direkte Nitrierung des Phenylmalonesters scheidet aus, weil sie zur *p*-Nitro-Verbindung führt²⁰⁾.

Auch Neuberger⁵⁾ berichtet, daß es ihm nicht möglich war, γ -[2-Nitrophenyl]-glutaminsäure zu synthetisieren.

Hrn. Professor A. Butenandt danken wir herzlich für sein Interesse an der vorliegenden Arbeit, Frau Margarete Groß für ihre technische Hilfe.

¹⁸⁾ C. Mannich u. L. Stein, B. 58, 2659 [1925].

¹⁹⁾ C. Mannich u. E. Ganz, B. 55, 3488 [1922].

²⁰⁾ Trans. Roy. Soc. Canada Sect. III [3] 27, 125 [1933] (C. 1934 I, 1972).

²¹⁾ A. Reißert u. J. Scherk, B. 81, 387 [1898].

Beschreibung der Versuche

Methylen-bis-oxindol (IV): Eine eisgekühlte Mischung von 2 ccm 33-proz. Dimethylamin-Lösung und 2.8 ccm Eisessig wurde zusammen mit 1.1 ccm 40-proz. Formalin auf einmal zu 2 g Oxindol gegeben. Bei zeitweiligem Umschütteln löste sich das Oxindol innerhalb 1 Stde. vollständig auf. Es entstand eine tieforangefarbene, ölige Lösung, die nach 12stdg. Stehenlassen mit 2*n*KOH langsam alkalisch gemacht wurde. Es fiel ein gelbes Öl aus, das bei Bearbeiten mit dem Glasstab allmählich erstarrte. Das Rohprodukt lieferte durch Verreiben mit Aceton ein beinahe farbloses Pulver vom Zersp. 238–240° (Verfärbung ab 200°). Der hohe Zersetzungspunkt und die Stickstoffanalyse lassen ein Methylen-bis-oxindol vermuten.

$C_{17}H_{14}O_2N_2$ (278.3) Ber. N 10.07 Gef. N 9.89

1.3-Dimethyl-3-oxymethyl-oxindol (V): Äquimolare Mengen von 1.3-Dimethyl-oxindol, Formaldehyd und sek. Amin (Piperidin, Diäthylamin) wurden zusammengegeben und sich selbst überlassen. Unter gelindem Erwärmen bildete sich ein Öl, das nach einigen Stunden durchkristallisiert war. Der Kristallbrei wurde scharf abgeseugt und aus siedendem Hexan umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 145°; Ausb. 60%.

$C_{11}H_{18}O_2N$ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.32 Gef. C 68.95 H 6.74 N 7.46

1.3-Dimethyl-oxindol und Formaldehyd reagierten ohne Zusatz von sek. Amin nicht miteinander.

O,N-Dibenzoyl-dioxindol (3-Benzoyloxy-1-benzoyl-oxindol): 9 g Dioxindol (dargest. durch Reduktion von Isatin mit Natriumdithionit) wurden in 32 ccm Pyridin gelöst, im Eisbad teilweise mit 16.5 ccm Benzoylchlorid versetzt und dann 30 Min. auf 60° erwärmt. Die Reaktionsmischung blieb über Nacht im Eisschrank und wurde darauf mit Wasser kräftig durchgerieben. Dabei hinterblieb ein zähes Öl, das beim Anreiben mit Alkohol kristallisierte; Schmp. 171°. Ausb. nach Umkristallisieren aus Alkohol durchschnittlich 9 g (etwa 40% d.Th.).

$C_{22}H_{15}O_4N$ (357.4) Ber. N 3.92 Gef. N 4.17

Unterbleibt das Erwärmen auf 60°, so wird in den meisten Fällen nur das *O*-Benzoyl-dioxindol vom Schmp. 134° erhalten.

N-Benzoyl-dioxindol: Alle Bemühungen, das Monobenzoyl-dioxindol vom Schmp. 134° weiter zu benzoylieren, waren ohne Erfolg. Beim Versuch, die weitere Benzoylierung über das Natriumsalz zu erzwingen, wurde ein Öl erhalten, das spontan durchkristallisierte. Abpressen des Kristallisates auf Ton und Umkristallisieren aus Alkohol ergaben farblose Nadeln vom Schmp. 103°. Da die analytische Zusammensetzung auf ein Monobenzoyl-dioxindol schließen läßt, ist anzunehmen, daß hier das *N*-Benzoyl-dioxindol vorliegt, das nach Sumpter¹⁴⁾ den Schmp. 104° besitzen soll. Dieses *N*-Benzoyl-dioxindol ließ sich ebensowenig wie das *O*-Benzoyl-dioxindol weiter benzoylieren.

$C_{15}H_{11}O_3N$ (253.3) Ber. C 71.16 H 4.41 N 5.53 Gef. C 71.43 H 4.52 N 5.27

N,N'-Dibenzoyl-isatyd (X): Benzoylisatin wurde in alkohol. Suspension mit Platin als Katalysator hydriert bis die Wasserstoffaufnahme von selbst zum Stillstand kam. Das Ende der Wasserstoffaufnahme fiel mit der vollständigen Entfärbung der Suspension zeitlich zusammen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung wurde ein farbloses Öl erhalten, aus dem durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol farblose Rhomboeder vom Schmp. 203° erhalten wurden; Ausb. 78%.

$C_{20}H_{20}O_6N_2$ (504.5) Ber. C 71.37 H 3.99 Gef. C 71.27, 71.12 H 4.04, 3.98

O,O',N,N'-Tetrabenzoyl-isatyd (XI): 1 g des vorstehend beschriebenen Hydrierungsproduktes X wurde mit 0.56 g Benzoylchlorid in 3.3 ccm Pyridin in der Kälte verrührt, ½ Stde. auf 60° erwärmt und am nächsten Tag mit Wasser durchgerieben, worauf sich ein zähes Öl abschied, das beim Anreiben mit Alkohol kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 236°.

$C_{44}H_{28}O_8N_2$ (712.7) Ber. C 74.13 H 3.96 Gef. C 73.88 H 3.93

O.N.-Diacetyl-dioxindol: 3 g Dioxindol wurden mit 9 g Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Verjagen des überschüss. Essigsäureanhydrids mit Alkohol i. Vak. hinterblieb ein braunes Öl, das beim Verreiben mit wenig Alkohol zu einem farblosen Kristallinat erstarrte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol hatte das Diacetyl-dioxindol den Schmp. 89°; Ausb. 80% d.Theorie. Dieselbe Verbindung läßt sich auch durch Koehen von *N*-Acetyl-dioxindol mit der doppelten Menge Essigsäureanhydrid gewinnen.

$C_{12}H_{11}O_4N$ (233.2) Ber. C 61.78 H 4.77 Gef. C 61.69 H 4.79

3-Diäthylaminomethyl-*O.N.*-dibenzoyl-dioxindol (VI): 340 mg *O.N.*-Dibenzoyl-dioxindol werden mit 0.075 ccm 40-proz. Formalin und 0.1 ccm Diäthylamin verrieben. Es tritt keine Lösung ein, die nadelförmigen Kristalle verwandeln sich aber beim Durchreiben der Mischung in ein körniges Kristallinat, welches nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 122° zeigt; Ausb. 92% d.Theorie.

$C_{27}H_{26}O_4N_2$ (442.5) Ber. C 73.28 H 5.92 N 6.33 Gef. C 73.17 H 5.89 N 6.27

3-Piperidinomethyl-*O.N.*-dibenzoyl-dioxindol (VIII): 1.8 g *O.N.*-Dibenzoyl-dioxindol werden mit 0.38 ccm Formalin und 0.5 ccm Piperidin 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad durchgerieben. Die Reaktionsmischung erstarrt nach dem Erkalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigt die Base den Schmp. 142°; Ausb. 71% d. Theorie.

$C_{24}H_{26}O_4N_2$ (454.5) Ber. C 74.01 H 5.77 N 6.18 Gef. C 74.11 H 5.79 N 6.46

Die Base entstand auch bei den Versuchen zur Kondensation von *O.N.*-Dibenzoyl-dioxindol mit Piperidinomethyl-formamino-malonester.

3-Diäthylaminomethyl-*O.N.*-diacetyl-dioxindol (VII): 1 g *O.N.*-Diacetyl-dioxindol, 0.3 ccm Formalin und 0.5 ccm Diäthylamin werden miteinander kalt verrührt; die flüssige Mischung erstarrt plötzlich. Aus Alkohol farblose rhombische Blättchen vom Schmp. 72°; Ausb. 83% d. Theorie.

$C_{17}H_{22}O_4N_2$ (318.4) Ber. C 64.16 H 6.99 N 8.78 Gef. C 64.48 H 7.05 N 8.52

3-Piperidinomethyl-*O.N.*-diacetyl-dioxindol (IX): 1.15 g *O.N.*-Diacetyl-dioxindol, 0.5 ccm Piperidin und 0.35 ccm Formalin wurden vermischt und stehen gelassen. Nach 4 Tagen war das Gemisch kristallin erstarrt. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Alkohol 72°; Ausb. 56% d. Theorie.

$C_{16}H_{22}O_4N_2$ (330.4) Ber. N 8.50 Gef. N 8.59

Die Base entstand auch bei den Versuchen zur Kondensation von *O.N.*-Diacetyl-dioxindol mit Piperidinomethyl-formamino-malonester.

3-Piperidinomethyl-*N.*-benzoyl-dioxindol: Die Base wurde neben Ausgangsmaterial aus Ansätzen zur Kondensation von 3-Piperidinomethyl-*O.N.*-dibenzoyl-dioxindol (VIII) mit Formamino-malonester isoliert.

$C_{21}H_{22}O_3N_2$ (350.4) Ber. N 8.03 Gef. N 8.23

Versuche zur Kondensation von Formamino-malonester mit den Mannich-Basen von Diacyl-dioxindolen bzw. von Piperidinomethyl-formamino-malonester mit Diacyl-dioxindolen: Die Kondensationsversuche wurden größtenteils unter den Bedingungen durchgeführt, welche sich bei den mit Hilfe der Mannich-Reaktion ausgeführten Tryptophan-Synthesen^{7,10} als günstig erwiesen haben, d.h. die Kondensationspartner wurden verschieden lange in wasserfreiem Toluol oder Xylol mit oder ohne Natriumhydroxyd als Kondensationsmittel in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Es zeigte sich, daß die Mannich-Basen der Diacyl-dioxindole durch eine bemerkenswerte Stabilität ausgezeichnet sind, so daß sie selbst bei mehrstündigem Kochen mit Toluol oder Xylol unverändert bleiben. Bei allen Ansätzen wurde entweder unverändertes Ausgangsmaterial wiedergewonnen oder ein Platzwechsel der Mannich-Gruppierung erreicht, niemals aber die gewünschte Kondensation erzielt. Alle Versuche in der Schmelze und alle unter Zusatz von Alkyljodid bzw. Dimethylsulfat durchgeführten Versuche verliefen ergebnislos.

Darstellung des Piperidinsalzes der *o*-Nitro-mandelsäure (XVI) durch Umkristallisieren von α -Oxy- α -[*o*-nitro-phenyl]- β -piperidino-propionsäure

(XV): Die α -Oxy- α -[*o*-nitro-phenyl]- β -piperidino-propionsäure (XV) wurde nach Mannich und Stein^{1a)} aus *o*-Nitro-mandelsäure, Piperidin und Formaldehyd bereitet. Die Mannich-Base kristallisierte aus verschiedenen Lösungsmitteln in gedrungenen Kristallen vom Schmp. 109° (Zers.). Aus heißem Alkohol schieden sich jedoch stets farblose Nadeln vom Schmp. 162° (Zers.) ab, die selten auch aus Wasser, Dioxan und Aceton erhalten wurden. Sie erwiesen sich als das Piperidinsalz der *o*-Nitro-mandelsäure, das aus dieser beim Zugeben von Piperidin leicht erhalten werden kann. Ein Misch-Schmelzpunkt zeigte keine Erniedrigung. Bei der Umsetzung des Piperidinsalzes mit einer äquiv. Menge Formaldehyd wurde die Mannich-Base der *o*-Nitro-mandelsäure zurückgehalten.

$C_9H_{18}O_5N_2$ (282.3) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.93 Gef. C 55.35 H 6.54 N 10.01

α -Oxy- α -[*o*-nitro-phenyl]- β -piperidino-propionsäuremethylester: 3 g α -Oxy- α -[*o*-nitro-phenyl]-piperidino-propionsäure (XV) wurden mit einem Überschuß an frisch bereiteter, dest. äther. Diazomethan-Lösung übergossen und sich selbst überlassen. Unter Stickstoff-Entwicklung gingen die Kristalle langsam in Lösung. Nach beendeter Reduktion wurde die noch gelbe Lösung von wenig am Boden sitzendem Schleim abgesehen und durch Destillation i. Vak. vom überschüss. Diazomethan und vom Äther befreit. Der Ester blieb als helles, klares Öl zurück; die Ausbeute war quantitativ. Der Ester ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, schwerer in Benzol und Petroläther.

$C_{13}H_{20}O_5N_2$ (308.3) Ber. N 9.08 Gef. N 9.08

132. Erich Schneider: Darstellung und Eigenschaften von Alkylschwefelhalogeniden*)

[Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn]
(Eingegangen am 4. August 1951)

Die durch Einwirkung von Chlor und Brom auf Mercaptane oder Disulfide dargestellten Alkylschwefelhalogenide sind meistens bei Zimmertemperatur unbeständig. Mit Äthylen lassen sie sich zu β -halogenierten Thioäthern umsetzen, die auf diesem Wege leicht und in guten Ausbeuten zu erhalten sind. Das recht beständige β -Chlor-äthylschwefelchlorid gibt mit Acetylen in Tetrachlorkohlenstoff auch andere Reaktionsprodukte als sie bisher in Essigester als Lösungsmittel erhalten wurden.

Setzt man Methylmercaptan oder Dimethyldisulfid bei -15° mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff um, so erhält man nicht sofort Methylschwefelchlorid (I)¹⁾, sondern zunächst eine in Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Petroläther und Äther unter 0° unlösliche, farblose, kristalline Substanz der Bruttoformel $C_2H_4Cl_2S_2$, die bereits von Rieche²⁾ beschrieben wurde. Beim Erwärmen auf Zimmertemperatur zerfließen die Kristalle zu einer orangefarbenen Flüssigkeit, die auch beim erneuten Abkühlen flüssig bleibt und aus wäßriger Alkalijodidlösung Jod frei macht, eine Eigenschaft, die für alle organischen Schwefelhalogenide charakteristisch ist und zur quantitativen Bestimmung dienen kann³⁾.

Für Bildung und Zerfall des Dichlorids des Dimethyldisulfids findet man eine anschauliche Deutung, wenn diesem eine salzartige Struktur zugesprochen wird, womit auch die eigenartigen Löslichkeitsverhältnisse übereinstimmen.

*) Der Versuchsteil dieser Arbeit stammt aus dem Jahre 1944 und kann aus zeitbedingten Gründen erst jetzt veröffentlicht werden; s. a. E. Schneider, Habilitationsschrift, Marburg/Lahn 1949. Vergl. das Referat, *Angew. Chem.* **62**, 96 [1950].

¹⁾ H. Brintzinger u. Mitarbeiter, *B.* **88**, 87 [1950].

²⁾ A. **92**, 356 [1854]. ³⁾ H. Böhme u. E. Schneider, *B.* **76**, 483 [1943].