

222. Heinrich Hellmann, Günther Hallmann und Franz Lingens: Über den Verlauf der Aminosäure-Synthesen mit tertiären Esterbasen (Zum Mechanismus der C-Alkylierungsreaktionen tertiärer Mannich-Basen und quartärer Ammoniumsalze*)

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

(Eingegangen am 5. August 1953)

C-Alkylierungen mit tertiären Aminen vom Typ der Mannich-Basen bzw. quartären Ammoniums Salzen gehen — je nach Konstitution des verwendetenamins — entweder nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus oder nach einem Substitutions-Mechanismus vor sich. Nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus reagieren diejenigen tertiären Amine, welche am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff mindestens noch ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom besitzen. Formal spalten sie zunächst sekundäres Amin ab unter Bildung von ungesättigten Verbindungen, welche dann anschließend Substanzen mit aktiven Methylengruppen addieren; an Stelle der freien Amine können auch deren quartäre Salze verwendet werden. Nach dem Substitutions-Mechanismus können quartäre Ammoniums Salze reagieren, welche am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff kein abspaltbares Wasserstoffatom mehr tragen. Sie spalten aus dem quartären Ammonium-Ion tertiäres Amin ab und nehmen an dessen Stelle das Anion der zu alkylierenden Substanz auf; das Zustandekommen der Reaktion ist nach den bisherigen Erfahrungen davon abhängig, ob der nach Abspaltung des tert. Amins verbleibende Rest als Carbenium-Ion resonanzstabilisiert ist.

Bei tertiären Mannich-Basen, welche am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff kein abspaltbares Wasserstoffatom besitzen und auch kein resonanzstabilisiertes Carbenium-Ion zu bilden vermögen, muß mit einem Austausch ihrer Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein Proton des Kondensationspartners gerechnet werden. Die Indikation zur Verwendung dieser Mannich-Basen für Synthesen ist gegeben, wenn der Kondensationspartner nur solche Mannich-Basen bildet, die wohl alkylierend wirken können, die aber wegen Instabilität nicht darstellbar sind.

Die Übertragbarkeit der Dialkylaminomethyl-Gruppe liefert einen Beweis für die Existenz des von Liebermann und Wagner für den Mechanismus der Mannich-Reaktion postulierten Dialkylaminomethyl-Kations und zeigt, daß die letzte Stufe der Mannich-Reaktion (Vereinigung dieses Kations mit einem Carbeniat-Ion) nicht unbedingt irreversibel ist.

In den vergangenen Jahren haben wir einige Aminosäure-Synthesen beschrieben, welche mit Hilfe von tertiären Esterbasen¹⁾ durchgeführt wurden. Diese Synthesen verlaufen glatt und mit guten Ausbeuten^{2,3)}. Es war da-

*) Der wesentliche Inhalt wurde am 8. 10. 1952 auf der Südwestdeutschen Chemie-dozentenagung in Freiburg i. Br. vorgetragen.

¹⁾ A. Butenandt u. H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 168 [1949].

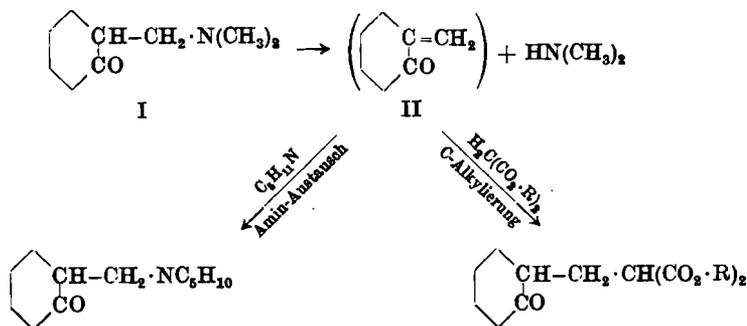
²⁾ A. Butenandt, H. Hellmann u. E. Renz, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 175 [1949].

³⁾ H. Hellmann u. F. Brendle, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **287**, 235 [1951].

her überraschend, daß zahlreiche Versuche für Aminosäure-Synthesen in der Dioxindol-Reihe⁴⁾, für deren Gelingen die gleichen günstigen Voraussetzungen gegeben zu sein schienen, völlig ergebnislos verliefen. Diese Tatsache war der Anlaß zu einer eingehenden Beschäftigung mit den Mechanismen, welche die Alkylierungsreaktionen tertiärer Amine und quartärer Ammoniumsalze beherrschen.

Eine vergleichende Betrachtung aller bisher mit tertiären Basen und deren quartären Salzen durchgeführten C-Alkylierungen, die in früheren Jahren vor allem von C. Mannich und R. Robinson, in neuerer Zeit in umfangreichem Maße von H. R. Snyder sowie von uns beschrieben worden sind, führt zu dem Ergebnis, daß diese Alkylierungen nicht nach einem einzigen Mechanismus ablaufen, sondern daß sie offenbar – je nach Konstitution des verwendetenamins – nach zwei verschiedenen Mechanismen erfolgen, nämlich entweder nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus oder nach einem Substitutions-Mechanismus⁵⁾.

Nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus (A) reagieren solche tertiären Amine, die am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff noch mindestens ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom besitzen, wie z. B. das aus Cyclohexanon, Formaldehyd und Dimethylamin durch Mannich-Reaktion leicht erhältliche Dimethylamino-methyl-cyclohexanon-(2) (I). Die Reaktionsweise dieser Amine läßt sich schematisch derart skizzieren, daß sie zunächst durch Abspaltung von sekundärem Amin eine ungesättigte Verbindung (II) bilden, welche dann anschließend geeignete Substanzen addieren kann. Befindet sich im Reaktionsmilieu ein anderes Amin im Überschuß, so nimmt dieses die Stelle des abgespaltenen Amins ein, d. h. es erfolgt im Endeffekt ein Amin-Austausch. Enthält das Reaktionsmilieu eine Verbindung mit aktiver Methylengruppe, so erfolgt deren Addition nach Art einer Michael-Addition, d. h. es erfolgt im Endeffekt eine C-Alkylierung.



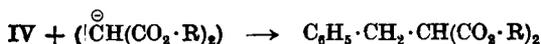
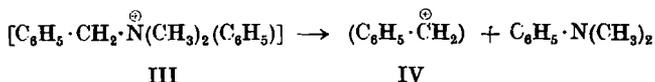
A) Schema für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus

Nach dem Substitutions-Mechanismus (B) reagieren quartäre Ammoniumsalze, die am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff kein abspaltbares Wasserstoffatom mehr besitzen, wie z. B. das Benzyl-dimethyl-

⁴⁾ H. Hellmann u. E. Renz, Chem. Ber. 84, 901 [1951].

⁵⁾ H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 [1953].

phenyl-ammoniumchlorid. Hier wird aus dem quartären Ammonium-Ion (III) tertiäres Amin herausgespalten und statt seiner das Anion der zu alkylierenden Substanz aufgenommen. Nach den bisherigen Erfahrungen kommt diese Reaktion nur dann zustande, wenn der Kohlenstoffrest IV, welcher nach Abspaltung desamins verbleibt, als Carbenium-Ion resonanzstabilisiert ist. Das nachfolgende Schema kann, ebenso wie das unter A gegebene, als Richtschnur für die Arbeit im Laboratorium dienen; mit der vereinfachten Darstellung sollen keineswegs Behauptungen über die Existenz freier Carbenium-Ionen aufgestellt werden.

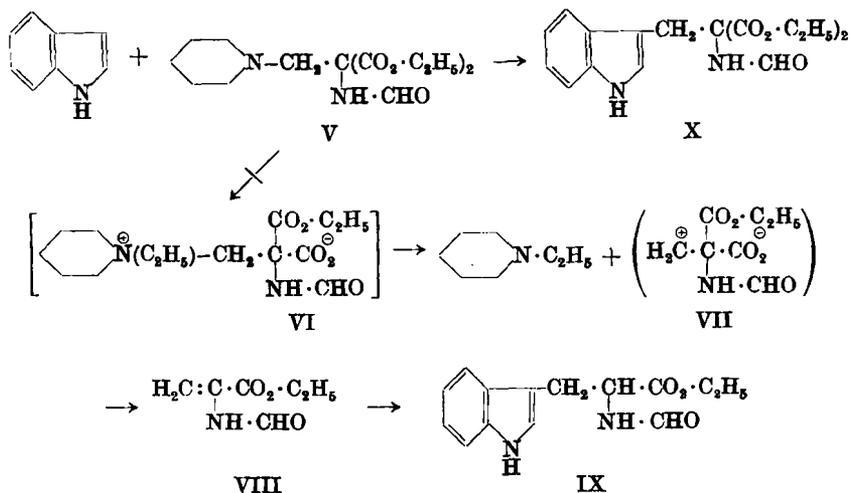


B) Schema für den Substitutions-Mechanismus

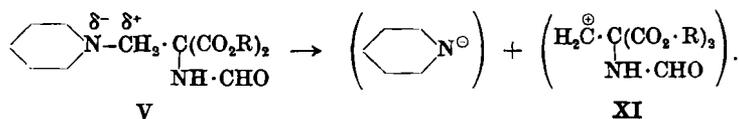
Alkylierungen nach diesem Mechanismus können auch mit freien Aminen zum Ziele führen, wenn Carbonsäureester in der Reaktionsmischung vorhanden sind; unter diesen Bedingungen ist die Möglichkeit zur Bildung des erforderlichen quartären Ammonium-Ions gegeben, da tertiäre Amine und Carbonsäureester mit quartären Ammoniumsalzen der Carbonsäuren im Gleichgewicht stehen.

Wie ein Blick auf die Formel des Piperidinomethyl-formaminomalonesters (V), der als Prototyp der von uns für Aminosäure-Synthesen benutzten tertiären Esterbasen dienen mag, zeigt, kommt für die C-Alkylierung mit diesen Basen der Eliminierungs-Additions-Mechanismus (A) nicht in Betracht, weil die Ausbildung einer Doppelbindung hier nicht möglich ist. Für sie dürfte demnach ein Substitutions-Mechanismus zutreffend sein, welcher als alkylierendes Agens ein quartäres Ammonium-Ion verlangt (B). Nun kommen die Esterbasen bei unseren Aminosäure-Synthesen als freie tertiäre Amine und nicht als Ammoniumsalze zur Verwendung. Ein alkylierendes Ammonium-Ion (VI), das als Quelle für das Carbenium-Ion (VII) dienen könnte, würde sich prinzipiell aus den Esterbasen bilden können, weil diese tertiäre Amine und Carbonsäureester zugleich sind. Da aus dem Zwitter-Ion VI bzw. VII nach Decarboxylierung die polarisierte Grenzstruktur des α -Formamino-acrylestere (VIII) zu erwarten ist, welcher sofort nach Art einer Michael-Addition alkylierend weiterreagieren würde, so müßten als Alkylierungsprodukte substituierte Acylamino-essigester entstehen (IX); tatsächlich werden aber substituierte Acylamino-malonester (X) erhalten.

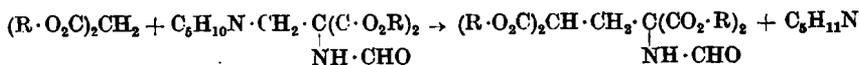
Damit scheidet dieser Reaktionsweg aus. Die Bildung substituierten Malonesters ist – unter der Annahme, daß die Esterbasen tatsächlich die alkylierenden Agenzien bei diesen Aminosäure-Synthesen sind – nur noch damit erklärbar, daß die Esterbasen auf Grund der Polarisierung der N–C-Bindung eine Lösung



dieser Bindung erfahren, obwohl bisher kein Beispiel für eine derartige Reaktion bekanntgeworden ist und der Vorgang auch für unwahrscheinlich gehalten werden muß, weil die Lösung der N-C-Bindung nicht durch eine Resonanzstabilisierung des Carbenium-Ions (XI) begünstigt sein würde:



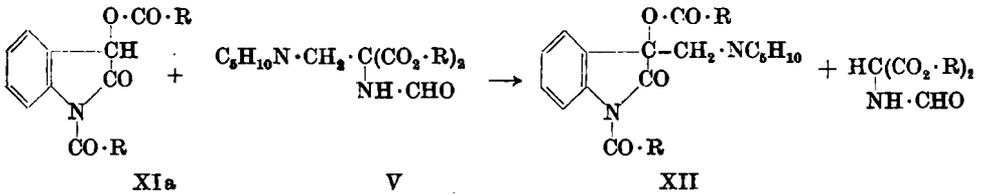
Der Beweis dafür, daß die Kondensation zwischen den Esterbasen und Indol bzw. Malonester auch wirklich nicht auf diese Weise erfolgt, kann in der Tatsache erblickt werden, daß Piperidinomethyl-formamino-malonester sich gegenüber Formamino-malonester völlig indifferent verhält, mit Malonester dagegen glatt reagiert nach der Gleichung:



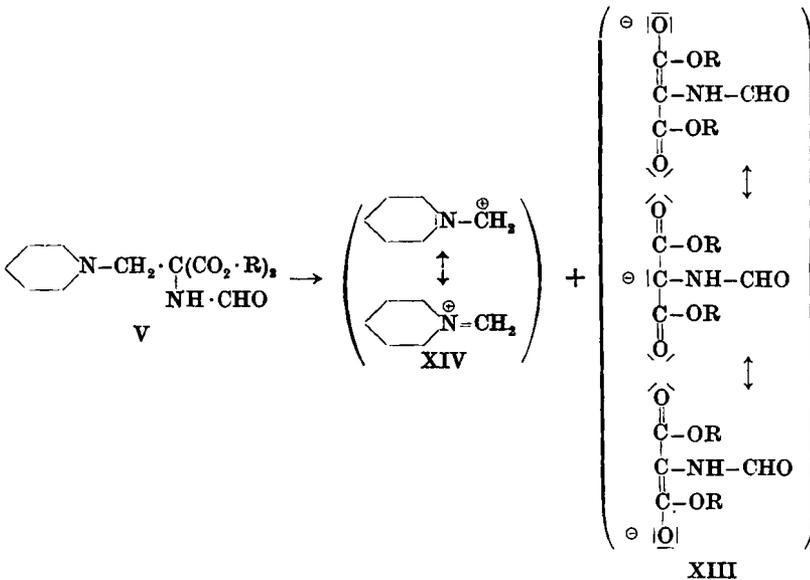
Dieser Befund spricht dafür, daß der Piperidinomethyl-formamino-malonester nicht in dem Sinne reagiert, daß er auf die Kondensationspartner alkylierend wirkt. Die im folgenden beschriebenen Beobachtungen haben zu einer klaren Vorstellung über den Reaktionsverlauf der „Aminosäure-Synthesen mit Hilfe der tertiären Esterbasen“ geführt.

Ein erster Hinweis wurde gewonnen durch das Ergebnis bei Kondensationsversuchen zwischen den Esterbasen und Diacyl-dioxindolen⁴⁾ (XIa), die mit der Absicht, Dioxindolyl-alanin zu synthetisieren, durchgeführt wurden. Hier erfolgt an Stelle einer Kondensation ein Austausch der Dialkyl-

aminomethyl-Gruppe zwischen den Reaktionspartnern, so daß eine Mannich-Base des Dioxindol-Derivats (XII) und Formamino-malonester resultieren:

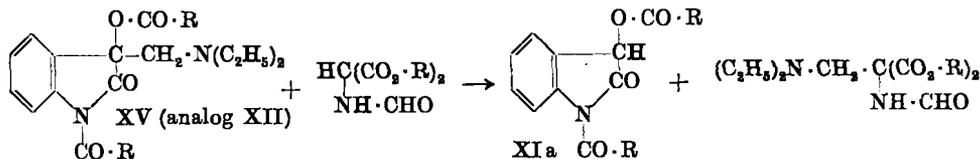


Die Spaltung des Esterbasen-Moleküls erfolgt also nicht – wie für die C-Alkylierung erforderlich – zwischen dem Amino-N-Atom und dem benachbarten C-Atom, sondern zwischen diesem C-Atom und dem nächstfolgenden. Einen wesentlichen Faktor für die Begünstigung der Dissoziation an dieser Stelle dürfen wir einerseits in der Resonanzstabilisierung der beiden entstehenden Ionen, des Formamino-malonester-Anions (XIII) und des Piperidino-methyl-Kations (XIV), und andererseits in dem Fehlen einer Resonanzstabilisierung des Methyl-formamino-malonester-Carbenium-Ions (XI) erblicken:

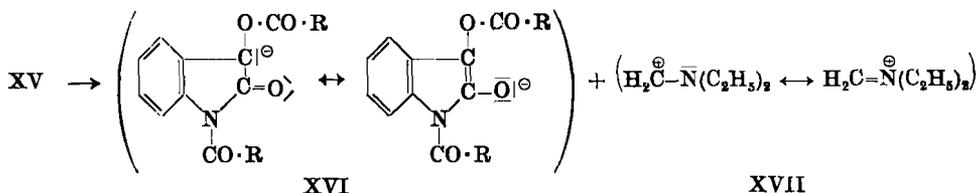


Die Ionium-Form dürfte an der Struktur des Piperidinomethyl-Kations XIV beträchtlich beteiligt sein und damit merklich zur Stabilisierung des Ions beitragen, weil sie keine Oktettlücke mehr besitzt und eine kovalente Bindung mehr enthält als die Carbenium-Struktur.

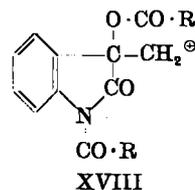
Auch zwischen den Mannich-Basen von Dioxindol-Derivaten (XV) und Formamino-malonester erfolgt an Stelle einer Kondensation der Austausch der Diäthylaminomethyl-Gruppe gegen Wasserstoff am Malonester:



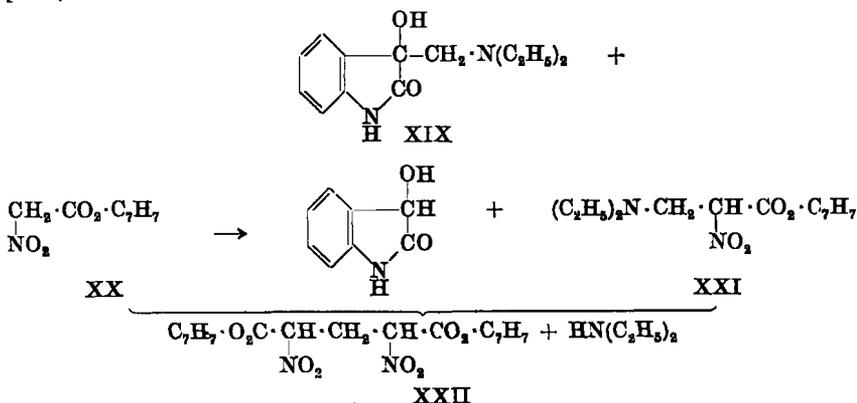
Die Ursache für die Dissoziation in Dioxindol-Anion (XVI) und Diäthylaminomethyl-Kation (XVII) dürfte die gleiche sein wie bei der Dissoziation des Piperidinomethyl-formamino-malonesters, nämlich Resonanzstabilisierung der entstehenden Ionen:



Die Dissoziation zwischen N- und Methylene-C-Atom, wie sie die C-Alkylierung verlangt, findet wiederum nicht statt, weil auch das Carbenium-Ion XVIII keine Resonanzenergie zur Unterstützung dieses Spaltungsprozesses würde liefern können, denn es ist nicht mesomer.



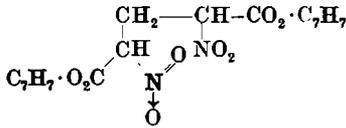
Aufschlußreich war das Ergebnis einer Umsetzung von Diäthylamino-methyl-dioxindol (XIX) mit Nitroessigsäure-benzylester (XX). Hierbei wurde nämlich eine kristallisierte Substanz vom Schmp. 74° C, deren Elementaranalyse auf den Dinitroglutarsäure-dibenzylester (XXII) paßt, erhalten.



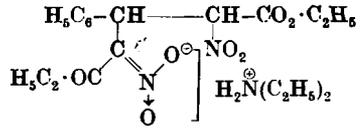
A. Dornow und G. Wiehler⁶⁾ haben kürzlich verschiedene β -arylsubstituierte α - γ -Dinitro-glutarsäureester dargestellt und diese als relativ unbeständige Verbindungen, welche leicht weitere Umwandlungen erfahren, beschrieben. So entsteht aus Nitroessigsäureester und Benzaldehyd, mit Diäthylamin als Katalysator, nicht der freie Ester, sondern

⁶⁾ A. Dornow u. G. Wiehler, *Liebigs Ann. Chem.* 578, 113 [1952].

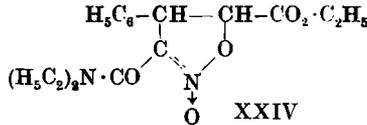
das Ammoniumsalz der Monoaciform des β -Phenyl- α,γ -dinitro-glutarsäureesters (XXIII), welches beim Erhitzen mit Diäthylamin in Alkohol in das Isoxazolin-Derivat (XXIV) übergeht.



XXII



XXIII

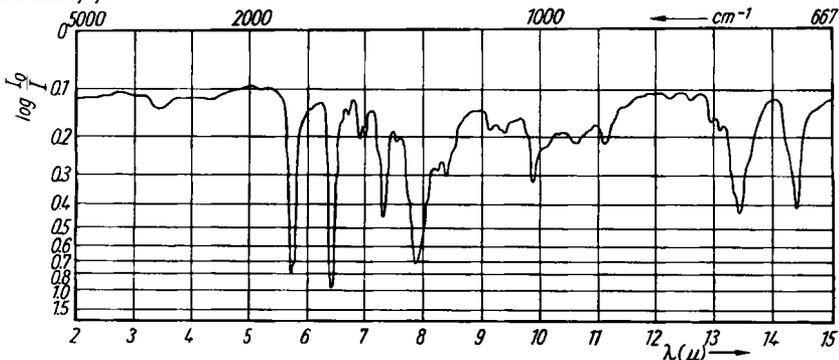


XXIV

Die von uns isolierte und auf Grund der Elementaranalyse als α,γ -Dinitro-glutarsäure-dibenzylester angesprochene Verbindung XXII wurde aber nach längerem Erhitzen aus dem alkoholischen Reaktionsmilieu, in dem sich ebenfalls Diäthylamin (durch Zersetzung der Mannich-Base XIX) befand, als durchaus stabile Substanz isoliert, obwohl die Bedingungen für eine entsprechende Umwandlung in Richtung auf ein Isoxazolin-Derivat, wie bei den Dornowschen Dinitroestern, günstig waren (allerdings fehlt die Arylgruppe in β -Stellung). Zur Bestätigung unserer Annahme schienen uns daher ein spektroskopischer Vergleich unserer Substanz XXII mit den Dornowschen Substanzen XXIII und XXIV geraten. Wie aus der Interpretation der nachstehend aufgeführten UR-Spektren ersichtlich, kann an der Identität des aus der Reaktion zwischen Diäthylaminomethyl-dioxindol (XIX) und Nitroessigsäure-benzylester (XX) erhaltenen Produktes XXII mit dem α,γ -Dinitro-glutarsäure-dibenzylester kein Zweifel bestehen.

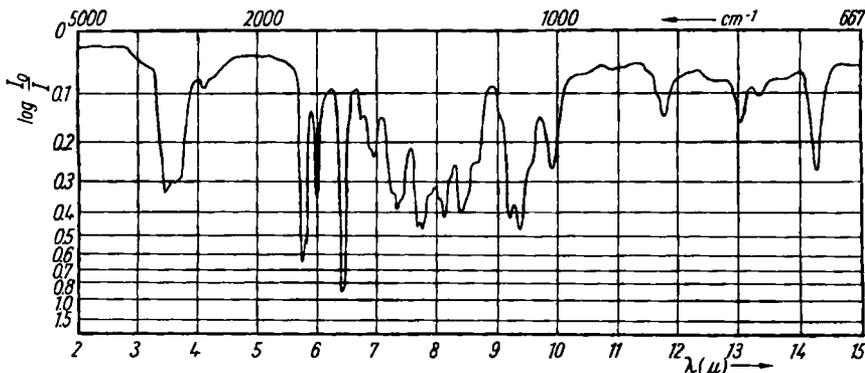
Ultrarot-Spektren

(Sämtliche UR-Spektren wurden mit dem selbstregistrierenden UR-Spektrophotometer, Perkin-Elmer, Modell 21, aufgenommen. Die Substanzen befanden sich in fester Form in KBr⁷⁾).

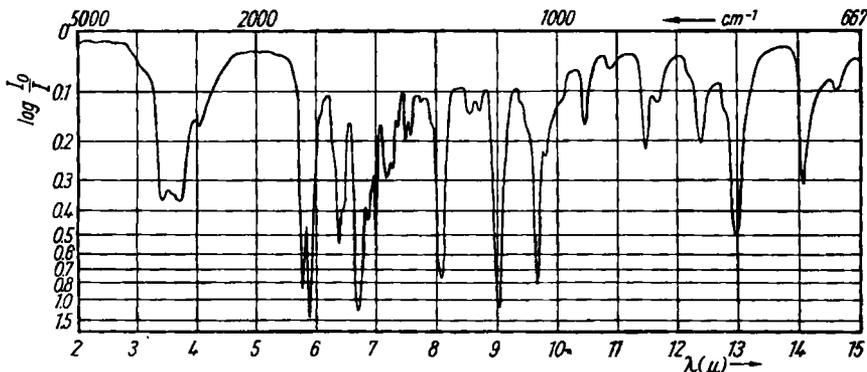


Abbild. 1. UR-Spektrum des α,γ -Dinitro-glutarsäure-dibenzylesters (XXII). 5.72 μ oder 1748 cm^{-1} , C=O-Valenzschwingung der Carboxybenzyl-Gruppen (kurzwellige Lage charakteristisch für Estergruppierung mit elektronegativem Substituenten in α -Stellung); 6.40 μ oder 1562 cm^{-1} , antisymmetrische N=O-Valenzschwingung der Nitrogruppen; 7.30 μ oder 1370 cm^{-1} , symmetrische N=O-Valenzschwingung der Nitrogruppen; 7.85 μ oder 1274 cm^{-1} , C-O-Valenzschwingung der Carboxybenzyl-Gruppen; 13.43 μ oder 745 cm^{-1} , γ -Schwingung des monosubstituierten Benzolringes

⁷⁾ Für die Messung und Interpretation der UR-Spektren danken wir Herrn Dr. U. Schiedt vom Max-Planck-Institut für Biochemie.



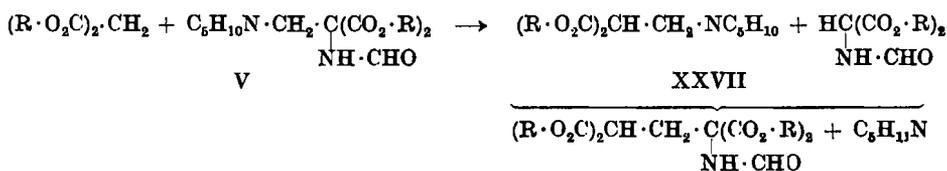
Abbild. 2. UR-Spektrum des Monodiäthylammoniumsalzes des *aci*-1,3-Dinitro-2-phenylglutarisäure-diäthylesters (XXIII). 5,71 μ oder 1751 cm^{-1} , C=O-Valenzschwingung der Carboäthoxygruppe (kurzwellige Lage charakteristisch für α -ständige Nitrogruppe); 5,96 μ oder 1678 cm^{-1} , C=O-Valenzschwingung einer konjugierten Estergruppierung; 6,39 μ oder 1565 cm^{-1} , antisymmetrische N=O-Schwingung der Nitrogruppe; 7,32 μ oder 1366 cm^{-1} , symmetrische N=O-Valenzschwingung der Nitrogruppe (analoge Verhältnisse wurden beim Nitroessigsäure-benzylester gefunden: freier Ester, 5,70 μ oder 1754 cm^{-1} , C=O-Valenzschwingung, 6,4 μ , antisymmetrische N=O-Valenzschwingung der Nitrogruppe; Kaliumsalz, 5,98 μ oder 1672 cm^{-1} , C=O-Valenzschwingung (charakt. für konjugierte Ester), antisymmetrische N=O-Schwingung der Nitrogruppe fehlt).



Abbild. 3. UR-Spektrum des 4-Aryl-isoxazolinoyl-dicarbonsäure-monoäthylester-diäthylamids (XXIV). 5,74 μ oder 1742 cm^{-1} , C=O-Valenzschwingung der Carboxäthylgruppe; 5,86 μ oder 1707 cm^{-1} , C=O-Valenzschwingung des disubstituierten Amids; 6,35 μ oder 1575 cm^{-1} , N=O-Valenzschwingung der N-O-Gruppe.

Für die Bildung des Dinitroglutaresters XXII gibt es nur folgende Erklärung: Diäthylaminomethyl-dioxindol (XIX) tauscht seine Diäthylaminomethyl-Gruppe gegen ein Proton des Nitroessigsäureesters XX bis zu einem Gleichgewicht aus. Dadurch entsteht Diäthylaminomethyl-nitroessigester (XXI), also eine Mannich-Base, welche am C-Atom in β -Stellung zum Amino-Stickstoff noch ein abspaltbares Wasserstoffatom besitzt und somit die Voraussetzungen für die Alkylierung nach dem glatt verlaufenden Eliminierungs-Additions-Mechanismus (A, S. 1347) erfüllt. Sie wird nach Amin-Eliminierung

entsteht. Offenbar geht die Austauschreaktion mit viel größerer Geschwindigkeit vor sich als die nachfolgende C-Alkylierung des Formamino-malonesters durch den Piperidinomethyl-malonester (XXVII), denn sonst hätte diese Mannich-Base auch auf den noch unverändert gebliebenen Malonester alkylierend wirken müssen, und man hätte demzufolge im Endprodukt neben der Glutaminsäure noch Glutarsäure finden müssen; aus dem Hydrolysat ließ sich jedoch keine Spur von Glutarsäure mit Benzol extrahieren. Die C-Alkylierungsreaktion spielt sich also zwischen Piperidinomethyl-malonester (XXVII) und Formamino-malonester ab, und nicht zwischen Piperidinomethyl-formamino-malonester und Malonester, denn sonst müßte der Malonester ohne weiteres durch den Formamino-malonester ersetzt werden können; dieser kann jedoch, wie schon oben (S. 1349) erwähnt, nicht mit Hilfe der Esterbase V alkyliert werden.



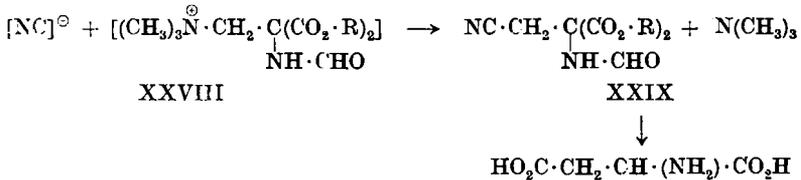
Man könnte nach diesen Ergebnissen geneigt sein, den Esterbasen jede praktische Bedeutung für Aminosäure-Synthesen abzusprechen. Das wäre jedoch falsch; denn die Glutaminsäure-Synthese könnte gar nicht ausgehend vom Piperidinomethyl-malonester (XXVII) und Formamino-malonester durchgeführt werden, weil die Mannich-Basen von Malonester nicht darstellbar sind; es tritt sofort Selbstalkylierung zu Methylen-bis-malonester beim Versuch zu ihrer Darstellung ein.

Die Verwendung der tertiären Esterbasen für Aminosäure-Synthesen ist demnach in denjenigen Fällen angezeigt, in welchen der Kondensationspartner selbst nur solche Mannich-Basen bildet, die wohl alkylierend wirken können, wegen ihrer Instabilität aber nicht darstellbar sind.

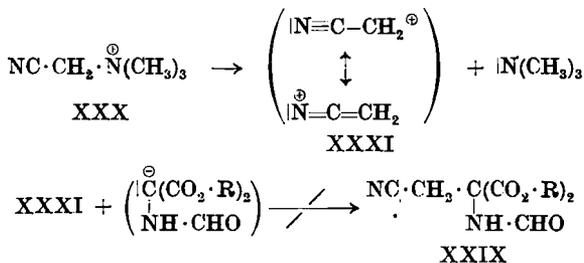
Nachdem sich gezeigt hatte, daß die freien Esterbasen keine C-alkylierende Fähigkeit besitzen, blieb noch die Frage zu prüfen, ob ihre quartären Salze vielleicht dazu imstande wären. Um die Darstellung von quartären Salzen der leicht erhältlichen Piperidin- und Diäthylamin-Mannich-Basen von Formamino- bzw. Acetamino-malonester oder Acetamino-cyanessigester mit Methyl- oder Äthyljodid haben wir uns vergeblich bemüht. Da sich quartäre Ammoniumsalze um so leichter bilden, je kleiner die am Stickstoff haftenden Alkylreste sind, haben wir die Darstellung der Jodmethylate der Dimethylamin-Mannich-Basen der Ester angestrebt. Nachdem uns die Darstellung des Dimethylaminomethyl-acetamino-cyanessigesters gelungen war, berichtete R. O. Atkinson¹¹⁾ über die Darstellung des Dimethylaminomethyl-acetaminomalonesters und des Dimethylaminomethyl-formamino-malonesters sowie der

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 3317.

Jodmethylate beider. Atkinson und Mitarbb.¹²⁾ haben diese quartären Salze mit Natriumsulfid bzw. Benzylsulfid umgesetzt und durch Hydrolyse der Reaktionsprodukte Lanthionin bzw. Benzylcystein gewonnen; es handelt sich in beiden Fällen um eine S-Alkylierung durch die quartären Salze der Esterbasen. Atkinson¹¹⁾ hat das quartäre Salz XXVIII aber auch mit NaCN umgesetzt und durch Hydrolyse des Reaktionsproduktes (XXIX) in guter Ausbeute Asparaginsäure erhalten; die freien tertiären Esterbasen reagieren nicht mit Cyanid³⁾.



Dieses Ergebnis erweckt den Anschein, als ob die Esterbasen in Form ihrer quartären Salze doch C-alkylierende Fähigkeiten besitzen würden. Auffälligerweise sind aber bisher mit dem Methyljodid des Dimethylaminomethylformamino-malonesters noch überhaupt keine anderen C-Alkylierungen gelungen. Wir haben vergeblich versucht, das quartäre Salz XXVIII mit *O,N*-Diacetyl-dioxindol, Formamino-malonester oder Nitro-malonester zur Reaktion zu bringen. Auch mit Phenyl-magnesiumbromid ließ es sich nicht zu Benzylformamino-malonester, dessen Hydrolyse zu Phenylalanin geführt hätte, umsetzen. Diese Tatsache ließ zunächst daran denken, daß auch zwischen den quartären Salzen der Esterbasen und dem Cyanid ein vorheriger Austausch erfolgt und daß sich die eigentliche Kondensationsreaktion zwischen dem quartären Ammonium-acetonitril-Kation (XXX) und Formylamino-malonester abspiele, um so mehr, weil ein solches Ammonium-Kation wegen der Resonanzstabilisierung des Acetonitril-carbenium-Ions (XXXI) zur Abspaltung von tertiärem Amin neigen sollte.



Ein solcher Austausch findet hier aber sicher nicht statt, denn unter den Bedingungen, unter welchen sich das Jodmethylat des Dimethylaminomethylformamino-malonesters mit Natriumcyanid umsetzt, erfolgt zwischen den quartären Ammonium-acetonitril-Salzen und Formamino-malonester überhaupt keine Reaktion mit Bildung des Kondensationsproduktes XXIX. Das

¹²⁾ R. O. Atkinson, F. Poppelsdorf u. G. Williams, J. chem. Soc. [London] 1953, 580.

Liebermann und Wagner nehmen auf Grund eines reichhaltigen experimentellen Materials an, daß der Initialschritt der Mannich-Reaktion in einer Reaktion zwischen Formaldehyd und dem Amin bestehe, wodurch ein Methylen-bis-amin (XXXII) gebildet werde. Dieses Primärprodukt nehme im weiteren Verlauf der Reaktion ein Proton auf, und zwar entweder aus der dritten Komponente der Mannich-Reaktion (XXXIII) (einer C-H-aciden Verbindung) oder aus einer Säure (sofern sich der Zusatz einer solchen als notwendig erwiesen hat). Aus dem dabei entstehenden Ammonium-Kation (XXXIV) kann nach Abspaltung von Amin ein Carbenium-Ion (XXXV) gebildet werden, welches in der letzten Reaktionsphase mit dem Carbenat-Anion der dritten Komponente (XXXVI) zur Mannich-Base (XXXVII) zusammenetrete. Die Bildung des Carbenium-Ions (XXXV) kann übrigens auch über das Oxonium-Kation (XXXVIII) formuliert werden, sofern als Primärprodukt zwischen Formaldehyd und Amin ein Aminomethanol (XXXIX) angenommen wird.

Liebermann und Wagner bezeichnen die letzte Stufe der Mannich-Reaktion als vermutlich irreversibel: „The final step in the reaction (union of polar fragments) is probably substantially irreversible, but this cannot be asserted dogmatically in view of the reversibility of certain carbon-carbon-condensations...“. Die von uns beobachtete Übertragung der Dialkylaminomethyl-Gruppe beweist die Existenz des Dialkylaminomethyl-Kations und zeigt, daß die letzte Stufe der Mannich-Reaktion nicht unbedingt als irreversibel zu gelten hat.

Herrn Prof. A. Butenandt danken wir für sein Interesse an der vorliegenden Arbeit.

Beschreibung der Versuche

3-Diäthylaminomethyl-dioxindol (XIX): 20 g (0.134 Mol) Dioxindol wurden in 25 ccm 60-proz. Essigsäure eingetragen und die Suspension unter Eiskühlung und Schütteln gleichzeitig mit 12 ccm 40-proz. wäßriger Formaldehyd-Lösung (0.16 Mol) und 10 g (0.137 Mol) Diäthylamin versetzt. Hierbei entstand eine klare, gelb gefärbte Lösung. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 2*n*-NaOH schwach alkalisch gemacht, wobei sich ein gelbgrünes Öl abschied. Das Öl wurde in Äther aufgenommen und die wäßrige Phase noch 2mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinten Ätherauszüge wurden mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des letzten Waschwassers gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und die Hauptmenge des Äthers abdestilliert. Aus der konzentrierten ätherischen Lösung kristallisierte 3-Diäthylaminomethyl-dioxindol in Form farbloser Spieße, die sich büschelartig zusammenlagerten. Die zunächst etwas rötlich gefärbten Kristalle wurden durch Waschen mit Petroläther (Sdp. 40–60° C) auf dem Filter farblos. Nach 2maliger Umkristallisation aus Äther oder Benzol oder auch absol. Äthanol und jeweiligem Nachwaschen mit Petroläther erhielt man die Mannich-Base analysenrein. 3-Diäthylaminomethyl-dioxindol schmilzt bei 124° C; Ausb. 80% der Theorie.

Zur Analyse wurde die Substanz 48 Stdn. im Vakuum-Exsiccator über CaCl₂ und NaOH getrocknet.

C₁₃H₁₆O₂N₂ (234.3) Ber. C 66.70 H 7.75 N 11.98 Gef. C 66.87 H 7.55 N 12.18

3-Diäthylaminomethyl-*O*-benzyl-dioxindol: 5.85 g (0.025 Mol) Diäthylaminomethyl-dioxindol wurden in 30 ccm absol. Äthanol gelöst und in eine absolut äthanol. Natriumäthylat-Lösung, die 2.3 g (0.1 Mol) Natrium enthielt, eingetragen. Nach Zugabe von 13 g (0.1 Mol) Benzylchlorid und wenig fein gepulvertem KJ wurde 5 Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt, anschließend heiß vom abgedehnten NaCl abgesaugt und die Lösung im Vakuum bis auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach Zusatz von Wasser wurde ausgeäthert und die gelb gefärbte Äther-Phase 2mal mit je 50 ccm 1*n*-NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft,

wobei fast farblose Kristalle von *O*-Benzyl-3-diäthylaminomethyl-dioxindol zurückblieben. Sie wurden aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 129° C; Ausb. 4.8 g (60% d.Th.).

Zur Analyse wurde die Substanz 24 Stdn. i. Vak. bei 20° C über CaCl₂ getrocknet.

C₂₀H₂₄O₂N₂ (324.4) Ber. C 74.04 H 7.46 N 8.63 Gef. C 74.32 H 7.32 N 8.18

Die durch Ausschütteln der gelben ätherischen Phase mit 1*n* NaOH erhaltene Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei rötliche Flocken ausfielen. Sie wurden aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert und so orange gefärbte, seidige, lange Nadeln vom Schmp. 131–132° C erhalten. Die Substanz ist mit *N*-Benzyl-isatin identisch. Zum Beweis wurde *N*-Benzyl-isatin nach einer neuen Methode dargestellt und ein Misch-Schmelzpunkt durchgeführt, der keine Erniedrigung zeigte.

N-Benzyl-isatin: 7.1 g (0.042 Mol) Isatin-natrium, erhalten nach einer Vorschrift von G. Heller¹⁴⁾ aus 7.5 g Isatin und 1 g Natrium in absol. Äthanol, wurden in 50 cm absol. Benzol suspendiert und nach Zugabe von 8.5 g (0.05 Mol) Benzylbromid 12 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und anschließend noch 24 Stdn. bei 20° C belassen. Aus der Benzol-Lösung kristallisierte nach Einengen und Erkalten *N*-Benzyl-isatin in Form orange gefärbter, seidiger Nadeln aus. Durch Umkristallisation aus Benzol wurde die Substanz gereinigt. Schmp. 131–132° C; Ausb. 8.5 g (85% d.Th.).

Dimethylaminomethyl-*O,N*-diacetyl-dioxindol: 5 g (0.02 Mol) fein gepulvertes Diacetyl-dioxindol wurden in 4 cm Eisessig suspendiert und ohne Kühlung gleichzeitig 7 cm 33-proz. wäßrige Dimethylamin-Lösung und 3.5 cm 40-proz. wäßrige Formalin-Lösung hinzugegeben, wobei sich das Gemisch stark erwärmte und vorübergehend eine klare, gelbliche Lösung entstand. Nach 12 Stdn. wurde scharf abgesaugt und aus Äthanol oder Benzol umkristallisiert. Dimethylaminomethyl-diacetyl-dioxindol kristallisiert in Form farbloser, großer, sechseckiger Platten vom Schmp. 94 bis 95° C; Ausb. 5.5 g (80% d.Th.).

Zur Analyse wurde die Substanz nach mehrmaliger Umkristallisation im Ölpumpen-Vakuum bei 20° C über CaCl₂ 48 Stdn. getrocknet.

C₁₆H₁₈O₂N₂ (290.3) Ber. C 62.50 H 6.25 N 9.65 Gef. C 62.11 H 6.20 N 9.60

Jodmethylat des 3-Dimethylaminomethyl-*O,N*-diacetyl-dioxindols: Eine konzentrierte äthanolische Lösung von 12 g (0.04 Mol) Dimethylaminomethyl-diacetyl-dioxindol wurde mit 15 g (0.1 Mol) Methyljodid versetzt. Im Verlauf von 12 Stdn. kristallisierte das quartäre Salz in Form farbloser Nadeln aus. Es wurde scharf abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere Mengen des Salzes erhalten. Schmp. 272° C (Zers.); Gesamtausb. 14.7 g (85% d.Th.).

Zur Analyse wurde das Salz i. Vak. 24 Stdn. über Natriumsulfat bei 20° C getrocknet.

C₁₆H₂₁O₄N₂J (432.3) Ber. C 44.40 H 4.88 N 6.50 Gef. C 44.15 H 4.91 N 6.13

O-Benzyl-3-benzyl-dioxindol: 4.6 g (0.2 Mol) Natrium wurden in etwa 200 cm absolutem Äthanol gelöst und eine absolut äthanolische Lösung von 7.5 g (0.05 Mol) Dioxindol und wenig fein gepulvertes Kaliumjodid hinzugegeben. Bei Zugabe von 25.2 g (0.2 Mol) Benzylchlorid zur warmen Dioxindol-Natriumäthylat-Lösung trat unter Blauviolett-färbung weitere Erwärmung ein. Während 2stdg. Stehen bei Zimmertemperatur unter N₂ entfärbte sich die Lösung unter Abscheidung von Natriumchlorid. Anschließend wurde noch 3 Stdn. unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad gekocht und danach in heißem Zustand vom Natriumchlorid abfiltriert.

Aus dem erkalteten Filtrat kristallisierte *O*-Benzyl-3-benzyl-dioxindol in fast farblosen Nadeln aus. Weitere Mengen wurden aus der eingengten Mutterlauge erhalten. Durch Umkristallisation aus Benzol wurde die Substanz gereinigt; Schmp. 176.5–177.5° C. Ausb. etwa 10 g (50–60% d.Th.).

Zur Analyse wurde 2 mal aus Benzol umkristallisiert und im Ölpumpenvakuum 24 Stdn. bei 80° C über Diphosphorpentoxyd und Paraffin getrocknet.

C₂₂H₁₉O₂N (329.4) Ber. C 80.30 H 5.82 N 4.25 Gef. C 80.30 H 5.75 N 4.37

Das Ultrarot-Spektrum und viele vergebliche Versuche, eine Mannich-Base dieser Verbindung zu erhalten, beweisen, daß sich die 2-Benzylgruppe nicht am Stickstoff des Dioxindol-Systems, sondern am C³ gebunden befindet.

¹⁴⁾ Ber. dtach. chem. Ges. 40, 1295 [1907], 51, 431 [1918].

Nitroessigsäure-benzylester: 181 g (1 Mol) Dikaliumsalz der *aci*-Nitroessigsäure, welches nach der Vorschrift von W. Steinkopf¹⁵⁾ aus Nitromethan dargestellt worden war, wurden in etwa 750 ccm absol. Äther suspendiert und 24 Stdn. trockner Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Abdekantieren des gelblich gefärbten Äthers wiederholte man noch 2mal das 24stdg. Einleiten von HCl in jeweils 500 ccm absol. Äther. Anschließend wurden die vereinigten Äther-Lösungen i. Vak. und unter Feuchtigkeitsausschluß eingedampft; man erhielt die freie Nitroessigsäure in Form schwach gelber, langer Spieße, die im gleichen Kolben mit etwa 500 ccm absol. Benzylalkohol übergossen wurden; dann wurde 24 Stdn. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Entfernung des größten Teils Benzylalkohol durch Vakuum-Destillation wurde unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung mit 50-proz. eisgekühlter Kalilauge stark alkalisch gemacht, wobei das Kaliumsalz des *aci*-Nitroessigsäure-benzylesters ausfiel. Es wurde rasch durch eine gegebenenfalls gekühlte Glasfritte abgesaugt, durch Waschen mit viel Alkohol vom Benzylalkohol und Kalilauge befreit und zuletzt noch mit Äther gewaschen. Das Kaliumsalz des Nitroessigsäure-benzylesters wurde in ätherischer Suspension durch anteilweise Zugabe von 20-proz. Salzsäure in der Eiskälte in den freien Ester übergeführt. Nach dem Neutralwaschen wurde die ätherische Lösung mit $MgSO_4$ getrocknet, mit wenig Tierkohle entfärbt und eingedampft. Der Nitroessigsäure-benzylester blieb als schwach gelb gefärbtes, aromatisch riechendes Öl zurück. Durch wiederholte Reinigung über das Kaliumsalz der *aci*-Form wurde ein fast farbloses Öl erhalten; Ausb. 35–50% d. Th.

Zur Analyse wurde das Kaliumsalz des *aci*-Nitroessigsäure-benzylesters 48 Stdn. im Vakuum-Exsiccator über Magnesiumsulfat und Natriumhydroxyd getrocknet.

Kaliumsalz des *aci*-Nitroessigsäure-benzylesters.

$C_9H_9O_4NK$ (233.3) Ber. C 46.45 H 3.46 N 6.02 Gef. C 46.14 H 3.85 N 5.82

Umsetzung von 3-Diäthylaminomethyl-dioxindol (XIX) mit Nitroessigsäure-benzylester zu α,γ -Dinitro-glutarsäure-dibenzylester (XXII): 7 g (0.03 Mol) 3-Diäthylaminomethyl-dioxindol und 3 g (0.016 Mol) Nitroessigsäure-benzylester wurden in 100 ccm absol. Benzol gelöst und die Lösung unter N_2 4 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde 2mal mit je 80 ccm 1 n NaOH ausgeschüttelt und die organische Phase mit Wasser neutralgewaschen. Aus der eingengten benzolischen Lösung kristallisierte 3-Diäthylaminomethyl-dioxindol.

Die alkalisch wäßrige Phase wurde mit Äther gewaschen und unter Eiskühlung mit 100 ccm 2 n Salzsäure angesäuert. Es schied sich ein rotbraunes Öl ab, welches in Äther gelöst und mit Wasser neutralgewaschen wurde. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde das rotbraune Öl in wenig siedendem Methanol gelöst und mit wenig Tierkohle entfärbt. Aus der Lösung kristallisierte in langen, farblosen Spießen eine Verbindung aus, welche nach dem Ultrarot-Spektrum kein Dioxindol-Derivat, sondern Dinitroglutarsäure-benzylester darstellen mußte. Nach 2maliger Umkristallisation aus Methanol wurde reiner α,γ -Dinitro-glutarsäure-dibenzylester erhalten. Schmp. 73.5–74° C; Ausb. 246 mg (8% d. Th.).

Zur Analyse wurde der α,γ -Dinitro-glutarsäure-dibenzylester 48 Stdn. über Schwefelsäure im Vakuum-Exsiccator getrocknet.

$C_{19}H_{18}O_8N_2$ (402.4) Ber. C 56.72 H 4.52 N 6.98 Gef. C 57.01 H 4.78 N 7.54

Versuche zur Kondensation der obengenannten Mannich-Basen mit Nitroessigestern oder Nitromalonestern führten zum gleichen Ergebnis.

Umsetzung von Indol mit Piperidinomethyl-formamino-malonester: 1.17 g (0.01 Mol) Indol, 3 g (0.01 Mol) Piperidinomethyl-formamino-malonester und 0.13 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 8 ccm wasserfreiem Xylol bei Feuchtigkeitsausschluß im Sieden gehalten, wobei ein ständiger Stickstoffstrom durch die Reaktionsmischung perlte. Nach 1 Stde. wurde das Xylol i. Vak. abdestilliert und das zurückgebliebene hellgelbe Öl in heißem verd. Alkohol gelöst. Beim Erkalten kristallisierten farblose Nadeln vom Schmp. 161° aus, welche mit synthetischem, durch Mannich-Reaktion gewonnenem Piperidino-skatol keine Schmelzpunktserniedrigung gaben; Ausb.

¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3925 [1909].

1.1 g (54% d.Th.). Die gleiche Umsetzung lieferte nach 5stdg. Reaktionsdauer 2.5 g (76% d.Th.) Skatyl-formamino-malonester²).

Dimethylaminomethyl-acetamino-cyanessigester: 3.4 g Acetaminocyanessigester wurden gleichzeitig mit 2.7 g einer 33-proz. Dimethylamin-Lösung und 1.5 ccm Formalin versetzt. Beim schnellen Durchrühren verfestigte sich die Mischung nach kurzer Zeit unter Erwärmung. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde scharf abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen. Durch Umkristallisieren aus viel Petroläther (Sdp. 100–120°) mit Zusatz von etwas Aceton erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 100° C.

$C_{10}H_{17}O_3N_3$ (227.3) Ber. C 52.85 H 7.54 N 18.49 Gef. C 53.13 H 7.71 N 18.15

Versuche zur Kondensation von Acylaminoestern mit ihren Mannich-Basen, beschrieben am Beispiel der Umsetzung von Piperidinomethyl-formamino-malonester mit Formamino-malonester: 3 g (0.01 Mol) Piperidinomethyl-formamino-malonester und 2.0 g (0.01 Mol) Formamino-malonester wurden in 15 ccm wasserfreiem Xylol gelöst. Nach Zugabe von 0.1 g gepulvertem Natriumhydroxyd als Kondensationsmittel wurde 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Im Gegensatz zu den Ansätzen mit Malonester ließ sich hier kein entweichendes Piperidin mit Pikrinsäure nachweisen. Nach Abdestillieren des Xylols i. Vak. wurde der Rückstand durch 8stdg Erhitzen mit konz. Salzsäure hydrolysiert und dann eine Probe des Hydrolysates papierchromatographisch geprüft. Das erhaltene Chromatogramm war mit demjenigen, welches von dem in gleicher Weise hydrolysierten Ausgangsgemisch erhalten wurde, völlig identisch. Für die Papierchromatographie wurden verschiedene Lösungsmittelsysteme (wassergesätt. Phenol, Partridge-Mischung und Collidin-Lutidin-Wasser) benutzt. Entsprechende Kondensationsversuche wurden mit Dimethylaminomethyl-acetamino-cyanessigester und Acetamino-cyanessigester, mit Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester und Acetamino-malonester sowie mit Diäthylaminomethyl-acetamino-malonester und Acetamino-malonester durchgeführt, wobei als Kondensationsmittel NaOH oder $NaNH_2$ diente. In allen Fällen ließ sich kein gasförmiges Amin nachweisen. Unverändertes Ausgangsmaterial konnte z. Tl. kristallisiert zurückgewonnen werden.

Versuche zur Darstellung von Phenylalanin durch Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit dem Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-acetamino-malonesters: Zu einer Grignard-Lösung aus 0.3 g Magnesium und 1.57 g Brombenzol in 15 ccm absol. Äther wurden 15 ccm absol. Dibutyläther und 4.18 g vom Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-acetamino-malonesters fein gepulvert gegeben. Der Ansatz wurde unter zeitweiligem Rühren 25 Stdn. im Sieden erhalten, dabei entwich in geringer Menge gasförmiges Amin. Weder das Unlösliche noch der Rückstand der Lösung nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zeigte nach Hydrolyse mit konz. Salzsäure in vergleichender Papierchromatographie die Bildung von Phenylalanin an.

Jodmethylat des Dimethylamino-acetonitrils (XXX): 37 g (0.5 Mol) Dimethylamino-acetonitril wurden tropfenweise unter Eiskühlung mit 70.5 g (0.5 Mol) Methyljodid versetzt. Das quartäre Salz kristallisiert sofort aus. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol zeigt es einen Zersp. von 216°; Ausb. quantitativ.

$C_6H_{11}N_2J$ (226.1) Ber. C 26.59 H 4.92 J 56.10 Gef. C 26.60 H 5.12 J 56.25

Umsetzungen von Formamino-malonester mit dem Jodmethylat des Dimethylamino-acetonitrils: Die Lösung von 0.23 g Natrium in 40 ccm absol. Alkohol wurde mit 2.03 g (0.01 Mol) Formamino-malonester und 2.15 g (0.01 Mol) vom Jodmethylat des Dimethylamino-acetonitrils versetzt. Beim Erhitzen zum Sieden färbte sich die Lösung braun, während gleichzeitig ein gasförmiges Amin entwich, welches durch das Pikrat als Trimethylamin identifiziert wurde. Nach 20stdg. Erhitzen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch 8stdg. Kochen mit konz. Salzsäure verseift und decarboxyliert. Das Endprodukt konnte mit Hilfe der Papierchromatographie als Glykokoll identifiziert werden. Für eine Bildung von Asparaginsäure gab das Papierchromatogramm keinerlei Anhaltspunkte.