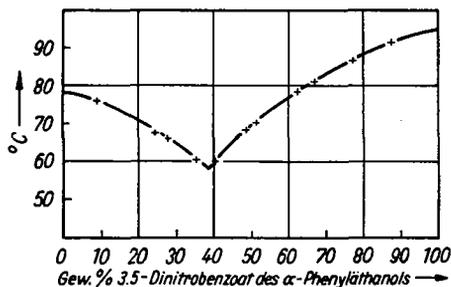


stein²⁶) mit 3.5-Dinitro-benzoylchlorid und Pyridin umgesetzt. Die so dargestellten 3.5-Dinitrobenzoate sind, wie an Alkoholproben bekannter Zusammensetzung nachgewiesen wurde, schmelzpunktrein. Mit Hilfe eines Auftauschmelzdiagrammes nach H. Rheinboldt²⁷) (Abbild. 3) läßt sich aus dem Schmelzpunkt des 3.5-Dinitrobenzoatgemisches der Gehalt an α -Phenyl- und α -Cyclohexyl-äthanol ermitteln.



Abbild. 3. Schmelzdiagramm der 3.5-Dinitrobenzoate des α -Phenyl-äthanol und des α -Cyclohexyl-äthanol

Vor den angeführten Trennungen ist es notwendig, festzustellen, welche Stoffe im Hydrierungsprodukt vorhanden sind. Auf Alkohole wird mit 3.5-Dinitro-benzoylchlorid und Pyridin nach T. Reichstein²⁶), auf Äthylbenzol durch Überführung in 2.4-Diacetamino-äthylbenzol nach V. N. Ipatieff und L. Schmerling²⁸) und auf unumgesetztes Acetophenon mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin²⁹) geprüft.

α -Cyclohexyl-äthanol: Bei der Darstellung dieses Alkohols wird nach der Vorschrift von H. Gilman und W. E. Catlin³⁰) Cyclohexylmagnesiumchlorid mit Acetaldehyd umgesetzt. Man erhält so 72.5 g (57% d.Th.) α -Cyclohexyl-äthanol vom Sdp₁₁ 78°.

264. Heinrich Hellmann und Isolde Löschmann: Über N-Mannich-Basen, I. Mitteil.: Mannich-Basen von cyclischen Amidin und Aminen

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

(Eingegangen am 7. September 1954)

Die Synthese mehrerer N-Dialkylaminomethyl-Derivate von Phthalimid, Succinimid, Isatin und Carbazol mit Hilfe der Mannich-Reaktion wird beschrieben.

Unter der Bezeichnung Mannich-Reaktion wird im allgemeinen die Aminomethylierung C-H-acider Verbindungen durch deren Kondensation mit Formaldehyd und Ammoniak oder primären und sekundären Aminen verstanden¹). Die Aminomethylierung durch Mannich-Reaktion ist jedoch nicht auf C-H-acide Verbindungen beschränkt. Einige Mannich-Basen von N-H-aciden Substanzen sind schon zu einer Zeit, als der Begriff der Mannich-Reaktion noch unbekannt war, dargestellt worden.

²⁶) Helv. chim. Acta 9, 807 [1926]. ²⁷) J. prakt. Chem. [2] 111, 246 [1925].

²⁸) J. Amer. chem. Soc. 59, 1056 [1937].

²⁹) R. L. Shriner u. R. C. Fuson, The Systematic of Organic Compounds, 3. Aufl., New York 1948, S. 171. ³⁰) Org. Syntheses, Coll. Vol. I (2. Aufl.), S. 188.

¹) F. F. Blicke, The Mannich-Reaction, Org. Reactions I, 303 [1942].

Als erste N-Mannich-Base ist das N-Piperidinomethyl-phthalimid anzusehen, welches F. Sachs²⁾ im Jahre 1898 durch gelindes Erwärmen einer alkoholischen Anschlammung von Phthalimid mit Formalin und Piperidin als gut kristallisierenden Stoff erhielt. Einige Jahre später erkannte A. Einhorn^{3,4)}, daß auch primäre Carbonamide zur Bildung von N-Dialkylaminomethyl-Derivaten befähigt sind. Er hat u.a. die N-Diäthylaminomethyl- und N-Piperidinomethyl-Verbindungen von Harnstoff und Benzamid dargestellt. Ferner wurde von A. Einhorn und M. Göttler⁵⁾ N-Diäthylaminomethyl-isatin und von J. R. Feldman und E. C. Wagner⁶⁾ N-Piperidinomethyl-carbazol beschrieben. Man hat sich in allen Fällen mit der Darstellung der genannten N-Mannich-Basen begnügt; irgendeine Verwendung haben sie im Gegensatz zu den aus Formaldehyd und Amiden leicht darstellbaren Methylolamiden, welche in stark saurer Lösung mit aromatischen Verbindungen zu Benzylaminen kondensiert werden können^{7,8)}, bisher nicht gefunden.

In der Hoffnung, daß die N-Mannich-Basen von Amiden unter basischer Katalyse mit säureempfindlichen Verbindungen (z.B. Indol), welche ja durch das Verfahren von Tscherniac nicht erfaßt werden, kondensieren und dadurch praktische Bedeutung erlangen könnten, haben wir ihre Untersuchung in Angriff genommen.

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, daß gewisse tertiäre C-Mannich-Basen und deren quartäre Salze C-alkylierende Fähigkeit besitzen, eine Tatsache, die zu einer wertvollen Bereicherung der synthetischen Methoden beigetragen hat⁹⁾. Ob eine Mannich-Base überhaupt, und in welcher Form (ob als freies Amin oder als quartäres Salz) eine C-Alkylierungsreaktion eingehen kann, richtet sich nach ihrer chemischen Konstitution und ist weitgehend voraussagbar. Bezüglich des Chemismus von C-Alkylierungen mit tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen sei auf dessen ausführliche Behandlung verwiesen⁹⁾.

Von Interesse ist die Frage, ob N-Mannich-Basen ebenso wie die C-Mannich-Basen zu Kondensationen geeignet sind, und ob hier die gleichen Gesetzmäßigkeiten gelten, wie sie bei den C-Mannich-Basen gefunden wurden. Zu diesem Zweck wurde eine große Anzahl von tertiären Mannich-Basen der verschiedensten N-H-aciden Verbindungen mit verschiedenen sekundären Aminen dargestellt, um einen Überblick darüber zu gewinnen, welche Base jeweils von einer bestimmten N-Verbindung am leichtesten dargestellt werden kann, und welche von den Mannich-Basen ein und derselben Verbindung am besten für Kondensationen geeignet ist. Bei den tertiären C-Mannich-Basen hat sich herausgestellt, daß meistens die mit Piperidin hergestellten am leichtesten darzustellen sind, daß aber die Dimethylamin-Basen durchweg glatter kondensieren.

Die Untersuchungen wurden begonnen mit tertiären Mannich-Basen von cyclischen Amiden und Aminen. Es wird hier zunächst die Darstellung der Dialkylaminomethyl-Derivate von Phthalimid, Succinimid, Isatin und Carbazol durch Mannich-Reaktion unter Verwendung der sekundären Amine Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin und Morpholin beschrieben; von meh-

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 3233 [1898]. ³⁾ Liebigs Ann. Chem. **343**, 207 [1905].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **361**, 117 [1908]. ⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 4850 [1909].

⁶⁾ J. org. Chemistry **7**, 31 [1942].

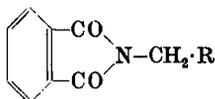
⁷⁾ J. Tscherniac, Dtsch. Reichs-Pat. 134979 (1902); C. 1902 II, 1084.

⁸⁾ J. H. Brewster u. E. L. Eliel, Org. Reactions **7**, 99 [1953].

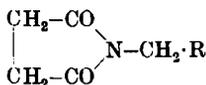
⁹⁾ H. Hellmann. Angew. Chem. **65**, 473 [1953].

renen dieser Basen wurden die Jodmethylate dargestellt. Diese Basen wurden in einer Gruppe zusammengefaßt, weil sie durch das gemeinsame Merkmal ausgezeichnet sind, kein Wasserstoffatom am Stickstoff mehr zu besitzen.

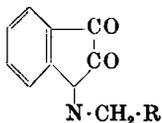
Wenn die Gesetzmäßigkeiten, welche bei den tertiären C-Mannich-Basen gefunden wurden, auch für sie gelten, so sollten sie zu einer unmittelbaren C-Alkylierung nicht fähig sein, sondern eher mit dem Kondensationspartner eine Transaminomethylierung eingehen, in deren Folge dann die Möglichkeit zu synthetisch verwertbaren Kondensationen gegeben ist. Die weitere Untersuchung, über deren Ergebnisse in der nächsten Publikation berichtet wird, hat die Vermutungen bezüglich der Reaktionsweise dieser N-Mannich-Basen bestätigt.



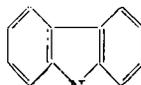
I



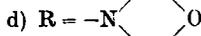
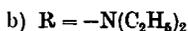
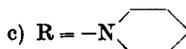
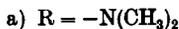
II



III

CH₂·R

IV



Von den Mannich-Basen des Phthalimids läßt sich nur das N-Morpholinmethyl-Derivat Id ebenso leicht darstellen wie die von Sachs²⁾ beschriebene N-Piperidinomethyl-Verbindung Ic. Die Kondensation von Phthalimid, Formalin und Morpholin ist in wenigen Sekunden beendet und liefert die Mannich-Base in praktisch quantitativer Ausbeute. Dagegen verläuft die Kondensation von Phthalimid, Formalin und Dimethylamin wesentlich langsamer. N-Dimethylaminomethyl-phthalimid (Ia) kristallisiert erst nach 3–4 Tagen, vermischt mit N-Methylol-phthalimid, aus dem Reaktionsgemisch aus, wobei die Ausbeute der beiden Phthalimid-Derivate etwa je 40% beträgt. Erwärmen erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit nicht, erniedrigt aber die Ausbeute an Mannich-Base. Am schlechtesten läßt sich das Diäthylaminomethyl-phthalimid (Ib) darstellen; es wurde nach 6wöchigem Stehenlassen der Reaktionsmischung in einer Ausbeute von nur 17% erhalten.

Morpholinomethyl-succinimid (IIId) läßt sich ebenso leicht wie das Piperidin-Analoge IIc und die entsprechenden Phthalimid-Mannich-Basen gewinnen. Die Darstellung des Dimethylaminomethyl-succinimids (IIa) und des Diäthylaminomethyl-succinimids (IIb) gelingt, zumindest auf diese einfache Weise, nicht.

Wie zu erwarten, bildet von allen genannten Imid-Mannich-Basen das Dimethylaminomethyl-phthalimid (Ia) am leichtesten ein quartäres Salz. Wenn man seine alkoholische Lösung tropfenweise mit der äquivalenten Menge Methyljodid versetzt, so erfolgt nach 1 Min. spontan die Kristallisation des Jodmethylates, durch welche innerhalb weniger Sekunden das quartäre Salz in praktisch quantitativer Ausbeute abgeschieden wird. Unter gleichen Bedingungen bilden Piperidinomethyl- und Morpholinomethyl-phthalimid (Ic und Id) kein Jodmethylat. Die Bildung der Salze erfolgt aber in guter Ausbeute bei 2stdg. Kochen der Mannich-Basen mit Methyljodid in absol. Äthanol. Wird an Stelle des Alkohols Nitrobenzol als Lösungsmittel verwendet, so erfolgt die Bildung der Jodmethylate auch schon bei Zimmertemperatur, erfordert dann allerdings

zur Vollendung 4–5 Tage, während sie auf dem siedenden Wasserbad bereits in 15 Min. quantitativ verläuft. Auch die Jodmethylate von Piperidinomethyl- und Morpholinomethyl-succinimid (IIc und II d) sind leicht zugänglich, dasjenige der Piperidin-Mannich-Base entsteht schon bei Zimmertemperatur, das der Morpholin-Base beim Kochen in Alkohol. Die Jodmethylate der Succinimid-Mannich-Basen sind farblos, diejenigen der Phthalimid-Basen zitronengelb. Alle Jodmethylate schmelzen über 200° und sind mit Ausnahme desjenigen von Morpholinomethyl-phthalimid in Alkohol unlöslich, so daß sie durch Auskochen mit Alkohol gereinigt werden können.

Die Verhältnisse bei der Synthese der Mannich-Basen der Säureimide entsprechen den Beobachtungen bei der Mannich-Reaktion mit C–H-aciden Verbindungen, wo vielfach zu beobachten ist, daß sich die Piperidin- und Morpholin-Mannich-Basen am leichtesten bilden, daß die Dimethylamin-Basen meistens noch mit leidlich guter Ausbeute darstellbar sind, während die Synthese der Diäthylamin-Basen durchweg unbefriedigend verläuft. Diese Reihenfolge findet durch Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse an den zur Mannich-Reaktion verwendeten sekundären Aminen eine befriedigende Erklärung. Um so auffälliger ist es, daß in einigen wenigen Fällen die Mannich-Reaktion gerade mit Diäthylamin besonders glatt verläuft, z. B. bei Indol und Diacyl-dioxindol. Dies ist auch beim Isatin der Fall.

Die tertiäre Mannich-Base N-Diäthylaminomethyl-isatin, schon von Einhorn und Göttler beschrieben, wurde allerdings von ihnen unter zu drastischen Bedingungen dargestellt, so daß die Ausbeute schlecht war. Anstatt die alkoholische Lösung von Isatin, Formalin und Diäthylamin 9 Stdn. zu kochen, empfiehlt es sich, die äquivalenten Mengen ohne Lösungsmittel bei Zimmertemperatur zusammenzugeben und zu durchmischen. Dabei erwärmt sich der Kolbeninhalt gelinde und erstarrt zu einem orangefarbenen Kristallkuchen, welcher zu 90% aus Diäthylaminomethyl-isatin besteht. In gleicher Weise geht die Mannich-Kondensation zum Dimethylaminomethyl-isatin vor sich, während die Synthese der Piperidin-Base von starker Wärmeentwicklung begleitet ist, und die Kondensation zum Morpholinomethyl-isatin so stürmisch verläuft, daß man das Morpholin nur langsam tropfenweise zu dem Gemisch aus Isatin und Formalin unter Kühlung geben darf.

Die Mannich-Reaktion mit Carbazol und den sekundären Aminen Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin und Morpholin ist zwar leicht durchführbar, sie erfährt jedoch beim Erwärmen in dem wasserhaltigen Reaktionsgemisch leicht Umkehrung. Die Abtrennung der Basen vom Carbazol bereitet gewisse Schwierigkeiten. Von allen dargestellten Carbazol-Mannich-Basen wurden Ultrarot-Spektren aufgenommen; da diese Spektren keine N–H-Schwingungs-Bande erkennen lassen, ist der Beweis erbracht, daß die Dialkylaminomethyl-Gruppen in den Carbazol-Mannich-Basen am N-Atom des Carbazols haften.

Hrn. Prof. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Dimethylaminomethyl-phthalimid (Ia): 14.7 g (0.1 Mol) Phthalimid werden mit 10 ccm Äthanol angeschlämmt, mit 8.25 ccm (0.11 Mol) einer 40-proz. Formalinlösung und 15 ccm (0.01 Mol) einer 33-proz. Dimethylaminlösung versetzt und dann bis zur klaren Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 1–4 tägigem Stehenlassen des offenen Kolbens bei Zimmertemperatur scheiden sich zentimeterlange, zu Büscheln vereinigte dicke Balken und feine Nadeln ab. Das Kristalliat wird nach scharfem Absaugen

und Trocknen mehrmals mit Petroläther (60–80°) ausgekocht. Beim Erkalten scheiden sich aus der Petrolätherlösung lange dicke Nadeln vom Schmp. 77–78° ab. Ausb. 42% d. Theorie.

$C_{11}H_{12}O_2N_2$ (204.2) Ber. C 64.49 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.78 H 5.89 N 13.92

Der in Petroläther unlösliche Anteil wird mit Äthanol aufgeköcht, wobei nur ein geringer Teil ungelöst zurückbleibt. Beim Erkalten fallen aus der alkohol. Lösung gefiederte Kristalle aus, welche nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 145° schmelzen und mit Methylol-phthalimid keine Schmelzpunkts-Erniedrigung geben. Ausb. 38% d. Theorie.

$C_9H_7O_3N$ (177.2) Ber. C 61.01 H 3.98 N 9.91 Gef. C 61.14 H 4.09 N 8.32

Manchmal scheidet sich das an seinen derben Nadeln kenntliche Dimethylaminomethyl-phthalimid eher ab als das feinkristalline Methylol-phthalimid, so daß die Base leicht isoliert werden kann.

Jodmethylat von Dimethylaminomethyl-phthalimid: 2 g (0.01 Mol) Dimethylaminomethyl-phthalimid werden in 6 ccm absol. Alkohol heiß gelöst und tropfenweise mit 0.7 ccm (0.11 Mol) Methyljodid versetzt. Nach 1 Min. erfolgt spontane Kristallisation. Nach dem Absaugen wird das Kristalliat mehrmals in Alkohol ausgekocht, in welchem das Jodmethylat unlöslich ist. Zitronengelbe derbe Blöcke, welche sich bei 225–227° zersetzen. Ausb. 2.52 g (73% d.Th.).

$C_{12}H_{12}O_2N_2J$ (346.2) Ber. C 41.62 H 4.37 J 36.54 Gef. C 41.58 H 4.50 J 36.59

Diäthylaminomethyl-phthalimid (Ib): 14.7 g (0.1 Mol) Phthalimid wurden mit 7.5 ccm Formalin und 7.5 g (0.1 Mol) Diäthylamin, wie unter Ib beschrieben, angesetzt. Nach 4 Wochen hatten sich nadelförmige Kristalle in einer Ölschicht abgeschieden, die scharf abgesaugt und auf dem Tonteller von anhaftendem Öl befreit wurden. Durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol wurden quadratische Platten vom Schmp. 148° erhalten, welche mit Methylol-phthalimid eine deutliche Schmelzpunkts-Erniedrigung ergaben. Der Schmp. stieg nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol auf 153–154°. Ausb. 4.55 g (17% d.Th.).

$C_{13}H_{16}O_2N_2 \cdot 2H_2O$ (268.3) Ber. C 58.19 H 7.51 N 10.44 Gef. C 58.47 H 7.54 N 10.33

Morpholinomethyl-phthalimid (Id): 14.7 g (0.1 Mol) Phthalimid werden mit 10 ccm Alkohol zu einem Brei angerührt und dann mit 7.5 ccm (0.1 Mol) Formalin und 8.7 ccm (0.1 Mol) Morpholin versetzt. Unter starker Erwärmung erfolgt vollständige Auflösung des Phthalimids. Die Lösung bleibt jedoch nur einige Sekunden lang klar und erstarrt dann kristallin. Nach Umkristallisieren aus Äthanol dicke Balken vom Schmp. 118°. Ausb. 24.1 g (98% d.Th.).

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ (246.3) Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.42 H 5.79 N 11.72

Jodmethylat von Morpholinomethyl-phthalimid: 2 g Morpholinomethyl-phthalimid werden in 7 ccm absol. Äthanol gelöst, mit 0.7 ccm Methyljodid versetzt und dann 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Alkohol umkristallisiert. Zitronengelbe Nadeln vom Schmp. 207°. Ausb. 2.6 g (87% d.Th.).

$C_{14}H_{17}O_3N_2J$ (376.2) Ber. J 32.7 Gef. J 32.92

Jodmethylat von Piperidinomethyl-phthalimid: 2.4 g (0.01 Mol) Piperidinomethyl-phthalimid wurden in 7 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 0.7 ccm (0.011 Mol) Methyljodid versetzt. Da bei Zimmertemperatur keine Reaktion eintrat, wurde die Lösung auf dem Wasserbad gekocht. Nach 1 Stde. begann spontane Kristallisation, welche nach 2 Stdn. beendet war. Die mit Alkohol ausgekochten derben zitronengelben Kristalle schmolzen bei 214°. Ausb. 3.7 g (96% d.Th.).

Wurde an Stelle des Alkohols als Lösungsmittel Nitrobenzol verwendet, so trat auch in der Kälte Reaktion ein. Nach 4 Tagen war die Bildung des quartären Salzes mit gleich guter Ausbeute beendet. Auf dem Wasserbad war sie in Nitrobenzollösung bereits nach 15 Min. quantitativ.

$C_{15}H_{19}O_2N_2J$ (386.3) Ber. C 46.65 H 4.95 J 32.90 Gef. C 46.82 H 4.91 J 33.40

Morpholinomethyl-succinimid (IId): 10 g (0.1 Mol) Succinimid werden unter Wasserkühlung mit 8 ccm Formalin und 8.7 ccm Morpholin versetzt, worauf das

Reaktionsgemisch kräftig durchgerührt wird. Nach 1 Min. kristallisiert der Kolbeninhalt vollständig durch. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhält man derbe farblose Prismen vom Schmp. 111°. Ausb. 19.0 g (96% d.Th.).

$C_9H_{14}O_3N_2$ (198.2) Ber. C 54.53 H 7.12 N 14.13 Gef. C 54.37 H 7.13 N 14.68

Jodmethylat von Morpholinomethyl-succinimid: Die Lösung von 2 g Morpholinomethyl-succinimid in 7 ccm heißem Äthanol wird mit 0.7 ccm Methyljodid versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich das Jodmethylat ausscheidet. Nach Auskochen mit Alkohol werden farblose derbe Kristalle vom Schmp. 222° erhalten. Ausb. 2.85 g (84% d.Th.).

$C_{10}H_{17}O_3N_2J$ (340.2) Ber. C 35.3 H 4.98 J 37.9 Gef. C 35.27 H 5.01 J 38.79

Jodmethylat von Piperidinomethyl-succinimid: 2 g Piperidinomethyl-succinimid werden in 5 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 0.7 ccm Methyljodid versetzt. Im Laufe einer halben Stde. kristallisiert das Jodmethylat bei Zimmertemperatur aus. Nach Auskochen mit Alkohol werden farblose Blättchen vom Schmp. 220° erhalten. Ausb. 3.1 g (92% d.Th.).

$C_{11}H_{19}O_2N_2J$ (338.2) Ber. C 39.05 H 5.66 N 8.29 Gef. C 38.87 H 5.65 N 8.16

N-Dimethylaminomethyl-isatin (IIIa): 2.94 g (0.02 Mol) Isatin werden mit 1.6 ccm Formalin und 2.8 ccm einer 33-proz. Dimethylaminlösung versetzt. Beim Verrühren erstarrt das Gemisch unter mäßiger Erwärmung. Das Kristallisat wird aus sehr wenig Alkohol umkristallisiert, scharf abgesaugt und dann aus Methylenchlorid-Petroläther (60–80°) umkristallisiert, wobei orangerote Nadeln vom Schmp. 90° erhalten werden. Ausb. 3.74 g (91% d.Th.).

$C_{11}H_{18}O_2N_2$ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.90 H 5.98 N 14.02

N-Diäthylaminomethyl-isatin (IIIb): Die Darstellung erfolgt mit 2 ccm Diäthylamin, wie unter IIIa beschrieben. Das erhaltene Kristallisat wird aus Alkohol umkristallisiert und ergibt orangerote Blättchen vom Schmp. 71°. Ausb. 4.1 g (89% d.Th.).

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232.3) Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06 Gef. C 67.02 H 6.96 N 12.17

N-Piperidinomethyl-isatin (IIIc): Beim Zusammengeben von 2.94 g Isatin, 1.5 ccm Formalin und 2 ccm Piperidin setzt eine starke Wärmeentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wird unter Kühlung lebhaft durchgerührt, wobei sich der Brei zu einer dunkelroten Kristallmasse verfestigt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol werden wunderschöne, derbe rubinrote Kristalle vom Schmp. 146° erhalten. Ausb. 3.5 g (71% d.Th.).

$C_{14}H_{16}O_2N_2$ (244.3) Ber. C 68.83 H 6.60 N 11.47 Gef. C 68.87 H 6.65 N 11.33

N-Morpholinomethyl-isatin (IIId): 2.94 g Isatin werden mit 1.5 ccm Formalin vermischt und dann langsam unter Kühlung tropfenweise mit 1.7 ccm Morpholin versetzt. Beim Zugeben des Morpholins erfolgt eine sehr lebhaft Reaktion unter starker Erwärmung. Gleichzeitig verfestigt sich das breiige Reaktionsgemisch zu einem festen Kristallkuchen, welcher nach scharfem Absaugen aus Alkohol, Aceton oder Methylenchlorid/Petroläther (60–80°) umkristallisiert werden kann. Die Base bildet aus diesen Lösungsmitteln kleine orangefarbige Kristalle vom Schmp. 187°. Ausb. 3.7 g (76% d.Th.).

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ (246.3) Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.34 H 5.64 N 11.22

N-Dimethylaminomethyl-carbazol (IVa): 3.34 g (0.02 Mol) Carbazol werden mit 40 ccm Äthanol angerührt, mit 1.8 ccm (0.02 Mol) Formalin und 2.7 ccm einer 33-proz. Dimethylaminlösung versetzt und dann 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen auf Zimmertemperatur kristallisiert nicht umgesetztes Carbazol aus, welches abfiltriert wird. Das Filtrat scheidet im Kühlstrank ein Kristallgemisch aus Carbazol und N-Dimethylaminomethyl-carbazol ab, aus welchem die Mannich-Base nach Abfiltrieren und Trocknen mit lauwarmem Benzol herausgelöst wird. Nach Abdestillieren des Benzols bleibt die Base kristallin zurück. Durch Umkristallisieren aus absol. Alkohol wird sie in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 68° gewonnen. Verwendet man verd. Alkohol zum Umkristallisieren, so wird ein carbazolhaltiges Produkt erhalten, da die Mannich-Base beim Erwärmen mit Wasser z. Tl. infolge einer rückläufigen Mannich-Reaktion zerstört wird. Ausb. 2 g (44% d.Th.).

$C_{15}H_{16}N_2$ (224.3) Ber. C 80.32 H 7.19 N 12.49 Gef. C 80.38 H 7.30 N 12.10

N-Diäthylaminomethyl-carbazol (IVb): 3.34 g (0.02 Mol) Carbazol werden mit 40 ccm 85-proz. Äthanol, 1.8 ccm (0.02 Mol) Formalin und 1.46 g (0.02 Mol) Diäthylamin 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten scheiden sich lange farblose Balken ab, welche nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 61° schmelzen. Ausb. 2.6 g (48% d.Th.).

$C_{17}H_{20}N_2$ (252.4) Ber. C 80.91 H 7.99 N 11.10 Gef. C 80.41 H 8.39 N 11.07

N-Morpholinomethyl-carbazol (IVd): 3.34 g (0.02 Mol) Carbazol werden in 60 ccm Äthanol suspendiert, mit 1.8 ccm (0.02 Mol) Formalin und 1.74 g Morpholin versetzt und dann 2 Stdn. gekocht. Das beim Abkühlen auf Zimmertemperatur abgesetzene, nicht umgesetzte Carbazol wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Aus dem kristallinen Rückstand wird die Mannich-Base mit lauwarmem Benzol herausgelöst und nach Abdampfen des Benzols aus Alkohol umkristallisiert. Flache, schwach violett fluoreszierende Prismen vom Schmp. 148°. Ausb. 4.1 g (77% d.Th.).

$C_{17}H_{18}ON_2$ (266.3) Ber. C 76.66 H 6.81 N 10.52 Gef. C 76.11 H 7.01 N 10.49

265. Heinrich Hellmann, Isolde Löschmann und Franz Lingens: Über *N*-Mannich-Basen, II. Mitteil.*): Synthesen mit Dialkylaminomethyl-phthalimiden und deren quartären Salzen

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

(Eingegangen am 9. September 1954)

Es werden Umsetzungen von tertiären *N*-Mannich-Basen des Phthalimids mit C-H-aciden Substanzen beschrieben und die Reaktionsmechanismen, welche diesen Umsetzungen zugrunde liegen, erläutert.

Die Dialkylaminomethyl-phthalimide besitzen keine unmittelbare *C*-alkylierende Fähigkeit, neigen aber zur Transaminomethylierung, durch welche kondensationsfähige Mannich-Basen gebildet werden können, so daß im Endeffekt eine scheinbare Alkylierung durch die Phthalimid-Basen erzielt wird. So erfolgt zwischen *N*-Piperidino-methyl-phthalimid und Indol zunächst Transaminomethylierung zu *N*-Skatyl-piperidin und Phthalimid, welche dann unter Abspaltung von Piperidin zu *N*-Skatyl-phthalimid kondensieren.

Die quartären Salze der Dialkylaminomethyl-phthalimide hingegen können unmittelbar *C*-alkylierend wirken, da die Loslösung des Phthalimidomethyl-Restes aus dem Verbands des Phthalimidomethyl-trialkyl-ammoniumions durch Resonanzstabilisierung dieses Restes als Carbenium-Ion begünstigt wird. Z.B. setzt sich das Jodmethylat von Dimethylaminomethyl-phthalimid mit Natrium-formamino-malonester glatt zum Phthalimidomethyl-formamino-malonester um, welcher zu α,β -Diamino-propionsäure hydrolysiert werden kann. Umsetzung desselben quartären Salzes mit Natriumcyanid führt zu Phthalimido-acetonitril.

Das Studium der Reaktionsweise tertiärer Mannich-Basen hat ergeben, daß nur diejenigen nichtquartären Basen, welche durch Abspaltung von sekundärem Amin ein additionsfähiges System ausbilden können, die Fähigkeit zu *C*-Alkylierungen besitzen, und daß die übrigen Vertreter dieser Stoff-

* I. Mitteil.: H. Hellmann u. Isolde Löschmann, Chem. Ber. 87, 1684 [1954], vorstehend.