

*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.

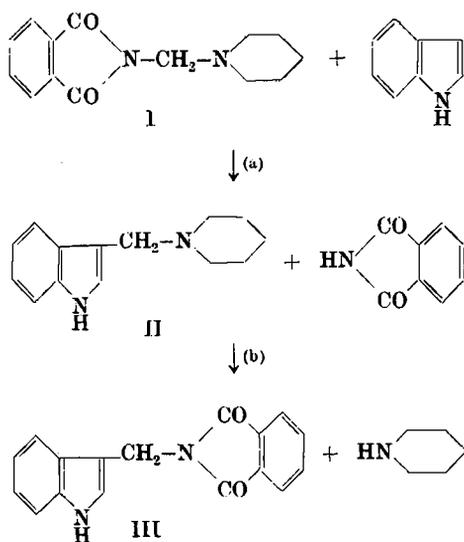
Die quartären Salze der Dialkylaminomethyl-phthalimide hingegen können unmittelbar *C*-alkylierend wirken, da die Loslösung des Phthalimidomethyl-Restes aus dem Verbands des Phthalimidomethyl-trialkyl-ammoniumions durch Resonanzstabilisierung dieses Restes als Carbenium-Ion begünstigt wird. Z.B. setzt sich das Jodmethylat von Dimethylaminomethyl-phthalimid mit Natrium-formamino-malonester glatt zum Phthalimidomethyl-formamino-malonester um, welcher zu  $\alpha,\beta$ -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.

klasse, denen die Möglichkeit zu Reaktionen nach einem solchen Eliminierungs-Additions-Mechanismus infolge ihrer chemischen Konstitution versperrt ist, zu einem Austausch ihrer Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein Wasserstoff-Atom ihres Reaktionspartners (Transaminomethylierung) neigen<sup>1,2</sup>). Die *N*-Dialkylaminomethyl-Derivate des Phthalimids\*) gehören zum zuletzt genannten Typ von tertiären Mannich-Basen. Die Erfahrungen über die *C*-Alkylierung mit tertiären Aminen und quartären Ammonium-Salzen wurden jedoch an *C*-Mannich-Basen gesammelt. Es war zu prüfen, ob die dort gefundenen Gesetzmäßigkeiten auch für die *N*-Mannich-Basen Gültigkeit haben. Zu diesem Zweck wurden zunächst die Mannich-Basen des Phthalimids und deren quartäre Salze mit Indol, Formamino-malonester, Malonester und Natriumcyanid zur Reaktion gebracht<sup>3</sup>), da hinreichende Erfahrungen über den Chemismus der Umsetzungen von *C*-Mannich-Basen mit diesen Reaktionspartnern vorliegen, um die Reaktionsweise der Phthalimid-Basen beurteilen zu können.

Wenn *N*-Piperidinomethyl-phthalimid (I) mit Indol und katalytischen Mengen von Natriumhydroxyd in wasserfreiem Xylol unter Stickstoff mehrere Stunden gekocht wird, so entsteht *N*-Skatyl-phthalimid (III). Läßt



man die Umsetzung jedoch nur eine Stunde lang laufen, so werden nur *N*-Skatylpiperidin<sup>4</sup>) (II) und Phthalimid, aber kein *N*-Skatyl-phthalimid gefunden. Diese Ergebnisse zeigen an, daß zwischen Piperidinomethyl-phthalimid und

<sup>1</sup>) H. Hellmann, Angew. Chem. **65**, 473 [1953].

<sup>2</sup>) H. Hellmann u. F. Lingens, Chem. Ber. **87**, 940 [1954].

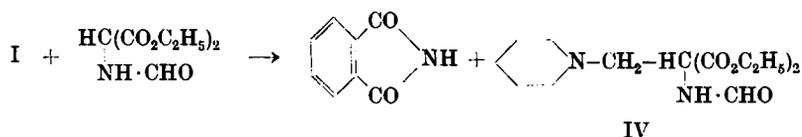
<sup>3</sup>) Die wesentlichen Ergebnisse wurden bereits auf der Südwestdeutschen Chemie-  
dozenten-Tagung am 29. 4. 1954 in Erlangen vorgetragen.

<sup>4</sup>) H. Kühn u. O. Stein, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 567 [1937].

Indol zunächst eine Transaminomethylierung (a) zu *N*-Skatyl-piperidin und Phthalimid stattfindet, und daß erst die Transaminomethylierungsprodukte unter Abspaltung von Piperidin zu *N*-Skatyl-phthalimid kondensieren (b). Die Beobachtung, daß erst nach einer Stunde, also nach der Transaminomethylierungsperiode, eine deutliche Entwicklung von Piperidin einsetzt, steht mit dieser Deutung in Einklang.

Die Bildung des Kondensationsproduktes III beruht demnach nicht auf einer *C*-alkylierenden Wirkung der Phthalimid-Mannich-Base, sondern auf einer *N*-Alkylierung des Phthalimids durch die Indol-Mannich-Base. Durch die in zwei Reaktionsstufen (Transaminomethylierung und *N*-Alkylierung) erfolgende Synthese des *N*-Skatyl-phthalimids wird eine *C*-Alkylierung des Indols durch die Phthalimid-Mannich-Base vorgetäuscht.

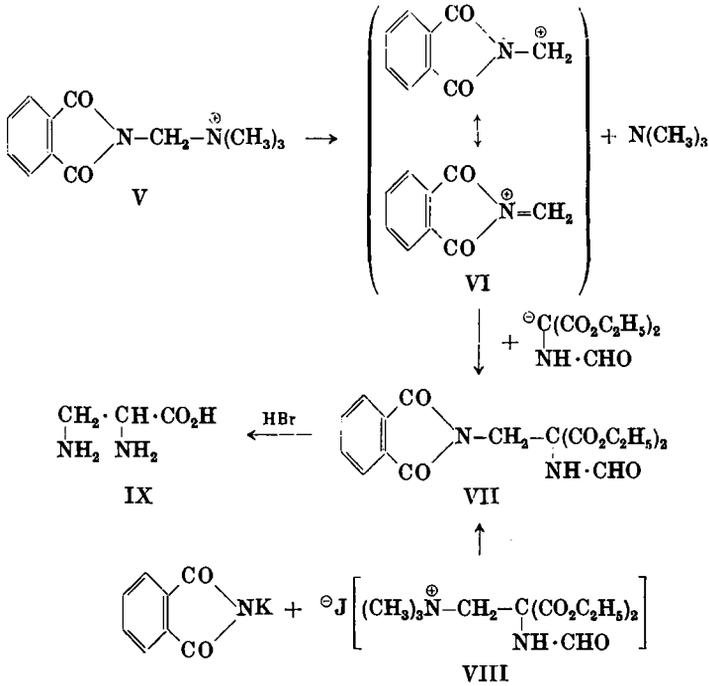
Wird *N*-Piperidinomethyl-phthalimid (I) unter gleichen Bedingungen mit Formamino-malonester zur Reaktion gebracht, so erhält man, auch bei sehr langer Reaktionsdauer, nur Phthalimid und Piperidinomethyl-formamino-malonester (IV). Es erfolgt also auch hier eine Transaminomethylierung; aber damit kommt das Reaktionsgeschehen zum Stillstand, und es tritt, im Gegensatz zum vorigen Beispiel, keine Kondensation der Transaminomethylierungsprodukte ein, weil die Mannich-Base des Formamino-malonesters offenbar nicht *N*-alkylierend wirkt. Die Unfähigkeit der Dialkylaminomethyl-acylamino-malonester zur *C*-Alkylierung ist schon früher nachgewiesen worden<sup>5)</sup>.



Die Beispiele zeigen, daß die tertiären *N*-Mannich-Basen des Phthalimids sich ebenso verhalten wie entsprechende *C*-Mannich-Basen, die am *C*-Atom in  $\beta$ -Stellung zum Amino-*N*-Atom kein abspaltbares Wasserstoffatom besitzen und daher nicht nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus kondensieren können. Bringt man jedoch an Stelle der tertiären Mannich-Basen des Phthalimids deren quartäre Salze wie z. B. das Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-phthalimids (V) mit Natrium-formamino-malonester zur Reaktion, so kommt es zur Kondensation unter Bildung von Phthalimidomethyl-formamino-malonester (VII) unter Freisetzung von Trimethylamin. Das Gelingen dieser Kondensation ist ein Beweis dafür, daß die quartären Salze der Phthalimid-Mannich-Basen, im Gegensatz zu den Basen selbst, zur *C*-Alkylierung befähigt sind. Die Erfahrung mit den quartären Salzen von *C*-Mannich-Basen hat gelehrt, daß diese nur dann *C*-alkylierend wirken, wenn die Abspaltung des zu übertragenden Alkylrestes aus dem Verbands des Ammonium-Ions durch eine Resonanzstabilisierung der Alkylgruppe als Carbenium-Ion erleichtert wird. Aus Analogiegründen ist zu folgern, daß

<sup>5)</sup> H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

die leichte Phthalimidomethylierung durch quartäre Phthalimidomethylammoniumsalze (V) durch die Mesomerie des Phthalimidomethyl-carbeniumions (VI) ermöglicht wird:



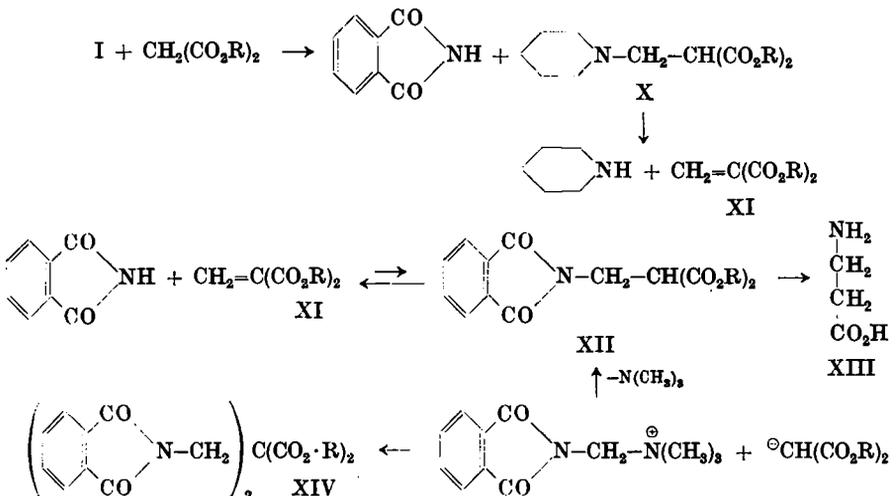
Phthalimidomethyl-formamino-malonester (VII) ist nicht allein auf dem Wege der *C*-Alkylierung des Formamino-malonesters durch das Phthalimidomethyl-trialkylammoniumion (V) sondern auch über eine *N*-Alkylierung des Phthalimids durch quartäre Ammoniumionen der Mannich-Basen von Formamino-malonester darstellbar, indem man z.B. Phthalimidkalium mit dem Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-formamino-malonesters (VIII) in absol. Alkohol kocht. Die zuletzt genannte Darstellungsweise erfordert allerdings eine zweitägige Reaktionsdauer und die Ausbeute beträgt nur 32 %, während das Kondensationsprodukt aus Natrium-formamino-malonester und dem quartären Salz der Phthalimid-Mannich-Base nach 5 Std. in 88-proz. Ausbeute erhalten wird. Wie die Kondensation von Phthalimidkalium mit dem Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-formamino-malonesters (VIII) zu Phthalimidomethyl-formamino-malonester (VII) zeigt, sind die quartären Salze der Acylaminomalonesters-Basen prinzipiell zur *N*-Alkylierung befähigt. Zu *C*-Alkylierungen sind sie nicht imstande<sup>6)</sup>; außer der hier beschriebenen Umsetzung mit Phthalimidkalium ist ihre Kondensation bisher nur mit Natriumsulfid, Kaliumhydrogensulfid, NaS·CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>6)</sup> und

<sup>6)</sup> R. O. Atkinson, F. Poppelsdorf u. G. Williams, J. chem. Soc. [London] 1953, 580.

Natriumcyanid<sup>7)</sup> gelungen. Die Schwerfälligkeit der Reaktion bzw. ihr völliges Ausbleiben erklärt sich aus der Tatsache, daß das Esterbasen-Ammonium VIII kein resonanzstabilisiertes Carbeniumion zu bilden vermag.

Phthalimidomethyl-formamino-malonester (VII) läßt sich durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure quantitativ in  $\alpha,\beta$ -Diamino-propionsäure (IX) überführen, so daß diese Diaminosäure in einer Gesamtausbeute von 85% aus dem Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-phthalimids und dem ebenso einfach darstellbaren Formamino-malonester gewonnen werden kann.

In der Diskussion<sup>5)</sup> über den Verlauf einer früher beschriebenen Glutaminsäure-Synthese<sup>8)</sup> aus Piperidinomethyl-formamino-malonester und Malonester wurde dargelegt, daß die beiden Ester primär im Sinne einer Transaminomethylierung unter Bildung des Piperidinomethyl-malonesters reagieren. Da die Mannich-Base des Malonesters instabil ist, wird sie nicht gefaßt. Sie spaltet sofort Piperidin ab und geht in den Methylen-malonester über, welcher den bei der Transaminomethylierung frei gewordenen Formamino-malonester nach Art einer Michael-Reaktion addiert. Wie am Beispiel des Piperidinomethyl-phthalimids bei der Umsetzung mit Indol bzw. Formamino-malonester gezeigt worden ist, neigen die tertiären Mannich-Basen des Phthalimids zur Transaminomethylierung. Daher sollte aus *N*-Piperidinomethyl-phthalimid und Malonester primär ebenfalls die instabile Base Piperidinomethyl-malonester (X) entstehen, welche mit dem freigewordenen Phthalimid im oben beschriebenen Sinne unter Abspaltung von Piperidin zu Piperidinomethyl-malonester (XII) reagieren könnte. Das Endprodukt müßte bei der Totalhydrolyse in  $\beta$ -Alanin (XIII) übergehen:



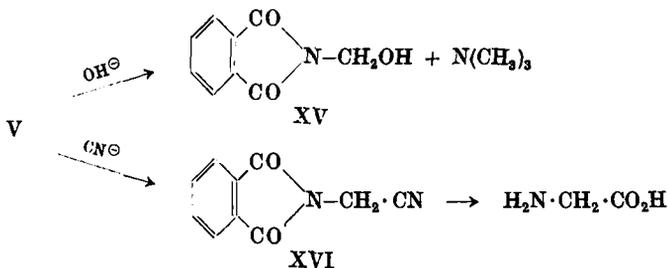
Die Versuche bestätigen die Vermutungen. Die papierchromatographische Analyse des hydrolysierten Reaktionsproduktes zeigte einwandfrei  $\beta$ -Alanin (XIII) an. Das Reaktionsgemisch bestand jedoch hauptsächlich aus Phthal-

<sup>7)</sup> R. O. Atkinson, J. chem. Soc. [London] 1952, 3317.

<sup>8)</sup> H. Hellmann u. E. Brendle, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 235 [1951].

imid und Methylen-malonester (XI). Dieser Befund konnte bedeuten, daß entweder die Reaktionsdauer für die Addition des Phthalimids an den Methylen-malonester nicht ausgereicht hatte, oder daß das Gleichgewicht zwischen den beiden Komponenten und dem Addukt unter den obwaltenden Bedingungen weitgehend auf seiten der Komponenten liegt. Zur Klärung der Verhältnisse wurde an Stelle der tertiären Phthalimid-Base das Jodmethylat des *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimids (V) mit Malonester zur Reaktion gebracht, da der Phthalimidomethyl-malonester (XII) unter diesen Bedingungen unmittelbar durch Phthalimidomethylierung des Malonesters – in Analogie zur oben beschriebenen Synthese des Phthalimidomethyl-formamino-malonesters (VII) – entstehen muß. Das Reaktionsprodukt bestand neben wenig Phthalimidomethyl-malonester (XII) und Bis-[phthalimidomethyl]-malonester (XIV) wiederum hauptsächlich aus Phthalimid und Methylen-malonester, womit der Beweis erbracht ist, daß Phthalimidomethyl-malonester (XII) unter den Bedingungen der Kondensation weitgehend in Phthalimid und Methylen-malonester (XI) zerfällt. Versuche, durch Variation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute an Phthalimidomethyl-malonester zu steigern (mit dem Ziel einer präparativ brauchbaren  $\beta$ -Alanin-Synthese unter Verwendung von Formaldehyd), sind im Gange.

Umsetzungen quartärer Salze von Mannich-Basen mit Alkalicyanid in wäßrig-alkoholischer Lösung sind mehrfach beschrieben<sup>9)</sup>. Dabei wurden meistens nicht die primär entstehenden Nitrile sondern deren Verseifungsprodukte, Amide und carbonsauren Salze bzw. Gemische von beiden, erhalten. Die Salze der Phthalimid-Basen reagieren unter diesen Bedingungen in prinzipiell gleicher Weise. Es stellte sich jedoch heraus, daß die Hydroxylionen der wäßrigen Lösungsmittelgemische als starke Konkurrenten gegen die Cyanid-Ionen auftreten. Bringt man das Jodmethylat des *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimids (V) mit äquivalenten Mengen von Natriumcyanid in Wasser zur Reaktion, so haben die OH-Ionen ein so großes Übergewicht gegenüber den Cyanid-Ionen, daß praktisch nur *N*-Methylol-phthalimid (XV) entsteht. Mit steigender Konzentration des Natriumcyanids ver-

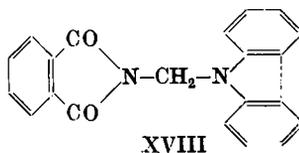
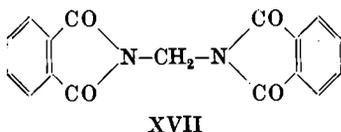


drängen die Cyanid-Ionen die OH-Ionen aus der Reaktion, was eindrucksvoll demonstriert werden kann, indem man die jeweiligen Reaktionsprodukte mit Bromwasserstoff hydrolysiert und die Hydrolysate vergleichend papierchro-

<sup>9)</sup> J. H. Brewster u. E. L. Eliel. *Org. Reactions* 7. 105 [1943].

matographiert: mit wachsender Cyanid-Konzentration im Ansatz steigt die Ausbeute an Glykokoll. Schaltet man die Hydroxyl-Ionen vollständig aus, indem man das quartäre Ammoniumsalz in wasserfreiem Dimethylformamid mit Natriumcyanid zur Reaktion bringt, so wird Phthalimido-acetonitril (XVI) in 80-proz. Ausbeute erhalten.

Schließlich wurde untersucht, ob die quartären Salze der Phthalimid-Basen auch *N*-alkylierend wirken können, und dabei gefunden, daß sie mit Phthalimidkalium und Carbazolkalium glatt unter Bildung von *N,N'*-Diphthalimido-methan (XVII) bzw. *N*-Phthalimidomethyl-carbazol (XVIII) reagieren.



Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Reaktionen der tertiären *N*-Mannich-Basen des Phthalimids und der quartären Salze dieser Basen nach den gleichen Gesetzmäßigkeiten verlaufen wie diejenigen der entsprechenden *C*-Mannich-Basen\*\*).

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

#### Beschreibung der Versuche

Transaminomethylierung zwischen *N*-Piperidinomethyl-phthalimid (I) und Indol zu *N*-Skatyl-piperidin (II) und Phthalimid: 4.9 g (0.02 Mol) *N*-Piperidinomethyl-phthalimid und 2.4 g (0.02 Mol) Indol werden in 16 ccm wasserfreiem Xylol i. Ggw. von 0.2 g gepulvertem Natriumhydroxyd unter Durchleiten von Stickstoff 1–2 Stdn. lang zum Sieden erhitzt. Gleich zu Beginn setzt Kristallabscheidung ein, die sich laufend verstärkt, so daß nach 90 Min. der ganze Kolbeninhalt von Kristallen durchsetzt ist. Das abgenutschte Kristallisat wird mit Natronlauge digeriert. Dabei geht das Phthalimid in Lösung, während die Indol-Base zurückbleibt. Das *N*-Skatyl-piperidin wird abgesaugt und 2mal aus Äthanol umkristallisiert; es kann durch Mischschmelzpunkt mit authentischem Material, welches am besten nach L. E. Craig und D. S. Tarbell<sup>10)</sup> gewonnen werden kann, identifiziert werden. Das Phthalimid wird aus dem alkalischen Filtrat mit Säure gefällt.

Aus zahlreichen Ansätzen wurden durchschnittlich 1.75 g (60% d.Th.) Phthalimid vom Schmp. 231° und 2.1 g (50% d.Th.) *N*-Skatyl-piperidin vom Schmp. 161° isoliert.

Umsetzung von *N*-Piperidinomethyl-phthalimid (I) und Indol zu *N*-Skatyl-phthalimid (III): *N*-Piperidinomethyl-phthalimid und Indol werden unter den Bedingungen, wie bei der Transaminomethylierung beschrieben, zur Reaktion gebracht, jedoch insgesamt 9 Stdn. ohne Unterbrechung in Xylol gekocht. Nach 1–2 Stdn. beginnt Piperidin zu entweichen. Die abgeschiedenen Kristalle gehen im Laufe weiterer Stunden wieder in Lösung. Beim Stehenlassen im Eisschrank scheidet sich *N*-Ska-

\*\* Nach Abschluß dieser Arbeiten erschien eine Mitteil. von R. O. Atkinson (J. chem. Soc. [London] 1954, 1329), in welcher ebenfalls einige Umsetzungen mit Dimethylaminomethyl-phthalimid und dessen Jodmethylat beschrieben werden; die Reaktionsmechanismen werden jedoch darin nicht berücksichtigt.

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. 71. 463 [1949].

tyl-phthalimid in kristallisierter Form ab. Nach Abnutschen und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 180°. Ausb. im 0.02molaren Ansatz 2.65 g (48% d.Th.).

$C_{17}H_{15}O_2N_2$  (276.3) Ber. C 73.90 H 4.38 N 10.14 Gef. C 74.18 H 4.45 N 10.28

Das Reaktionsprodukt ist identisch mit demjenigen, welches unter gleichen Bedingungen aus *N*-Skatyl-piperidin und Phthalimid in besserer Ausb. erhalten wird.

Transaminomethylierung zwischen *N*-Piperidinomethyl-phthalimid (I) und Formamino-malonester zu Piperidinomethyl-formamino-malonester (IV) und Phthalimid: 4.9 g (0.02 Mol) *N*-Piperidinomethyl-phthalimid und 4 g (0.02 Mol) Formamino-malonester werden in 20 cm trockenem Xylol mit (oder ohne) 0.2 g Natriumhydroxyd 4 Stdn. unter Stickstoff auf 150° erhitzt. Das nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur abgeschiedene Kristallgemisch wird abgenutscht und durch Kristallisation aus Äthanol in eine hochschmelzende und eine tiefschmelzende Fraktion aufgetrennt. Die hochschmelzende besitzt nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmp. von 231° und stellt Phthalimid dar. Die niedrig schmelzende zeigt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (60–80°) einen Schmp. von 72° und gibt mit dem durch Mannich-Reaktion aus Piperidin, Formaldehyd und Formamino-malonester darstellbaren Piperidinomethyl-formamino-malonester<sup>11)</sup> keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Ausb. an Phthalimid 2.1 g (71% d.Th.); Ausb. an Piperidinomethyl-formamino-malonester 1.7 g (28% d.Th.).

C-Alkylierung von Formamino-malonester mit dem Jodmethylat des *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimids (V) zu Phthalimidomethyl-formamino-malonester (VII): Zu einer Lösung von 0.25 g Natrium in 15 cm absol. Alkohol werden 2.03 g (0.01 Mol) Formamino-malonester und 3.46 g (0.01 Mol) Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-phthalimids<sup>12)</sup> gegeben. Das Gemisch wird 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dabei entweicht Trimethylamin. Das quartäre Salz geht in Lösung, und es scheidet sich langsam Natriumjodid ab. Nach Beendigung der Reaktion wird die noch heiße Lösung filtriert, um das Natriumjodid zu entfernen. Das eingeeengte Filtrat scheidet Kristalle ab, welche aus Alkohol unter Zusatz von wenig Aceton umkristallisiert werden. Blättchen vom Schmp. 199° (geringe Zers.). Ausb. 3.2 g (88% d.Th.).

$C_{17}H_{18}O_7N_2$  (362.3) Ber. C 56.35 H 5.01 N 7.73 Gef. C 56.17 H 5.20 N 7.59

$\alpha,\beta$ -Diamino-propionsäure-hydrobromid (IX): 1 g Phthalimidomethyl-formamino-malonsäure-diäthylester (VII) wird mit 5 cm konz. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. auf 130–140° erhitzt. Dabei scheidet sich Phthalsäure aus. Nach Abfiltrieren wird die Lösung eingeeengt und die überschüssige Bromwasserstoffsäure durch mehrmaliges Abdestillieren mit Wasser aus dem Konzentrat entfernt. Aus der farblosen Lösung wird das Hydrobromid der Diaminopropionsäure durch Ausfällen mit Alkohol in praktisch reiner Form erhalten. Durch Umkristallisieren aus heißem Wasser oder durch Umfällen aus der wäßrigen Lösung mit Hilfe von Alkohol kann das Diaminopropionsäure-hydrobromid gereinigt werden. Zersp. 235°. Ausb. 0.5 g (98% d.Th.).

$C_3H_8O_2N_2Br$  (185.0) Ber. C 19.47 H 4.90 N 15.14 Br 43.19

Gef. C 19.77 H 4.87 N 15.18 Br 42.75

Bei der Papierchromatographie mit aufsteigender Technik und bei Verwendung von Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043b und wassergesätt. Phenol als Lösungsmittel ergibt die Diaminopropionsäure unter dem Einfluß von Fremdionen sehr verschiedene  $R_F$ -Werte. Mit reinem Hydrobromid werden  $R_F$ -Werte von 0.38–0.42 gefunden, während ungereinigte Hydrolysate Werte bis herab zu 0.15 geben können. Die Aminosäure ist leicht an ihrer charakteristischen türkisfarbenen, später blaugrau werdenden Farbreaktion mit Ninhydrin auf dem Papier zu erkennen.

*N*-Alkylierung von Phthalimid mit dem Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-formamino-malonesters (VIII): 4.02 g (0.01 Mol) Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-formamino-malonesters wurden mit 1.97 g (0.01 Mol)

<sup>11)</sup> A. Butenandt u. H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **264**, 168 [1949]. <sup>12)</sup> Vergl. I. Mittel.

Phthalimidkalium in 10 ccm absol. Alkohol 40 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dabei entwich langsam Trimethylamin. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert und das Kaliumjodid mit heißem Alkohol ausgewaschen. Der nach Einengen des Filtrats verbliebene Rückstand wurde durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure hydrolysiert. Aus dem Hydrolysat wurden 0.6 g Diaminopropionsäure-hydrobromid isoliert (32% d.Th.), womit der Beweis für die erfolgte *N*-Alkylierung des Phthalimids durch das quartäre Salz der Esterbase erbracht ist. Die Identität des hier isolierten Hydrobromids mit dem aus der Kondensation des quartären Salzes der Phthalimid-Mannich-Base mit Natrium-formamino-malonester erhaltenen wurde durch Schmelzpunkt und vergleichende Papierchromatographie bewiesen.

Umsetzung von *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimid mit Malonester: 8 g (0.04 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimid wurden mit 6.4 g (0.04 Mol) Malonsäure-diäthylester übergossen und mit 0.2 g Natriumhydroxyd 5–15 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach wenigen Minuten wurde das Reaktionsgemisch vollständig klar, nach 1 Stde. setzte Abscheidung nadelförmiger Kristalle ein, und gleichzeitig begann Entwicklung von Dimethylamin, die zeitweilig so lebhaft wurde, daß Gasblasen aufstiegen. Nach dem Abkühlen wurde das erstarrte Gemisch mit kaltem Alkohol verrührt und das ungelöst gebliebene Kristallinat abgenutscht. Es zeigte nach Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmp. von 231° und gab keine Schmp.-Erniedrigung mit Phthalimid; Ausb. 3.3 g (56% d.Th.). Das alkoholische Filtrat wurde i.Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene farblose Öl, welches den charakteristischen stechenden Geruch des Methylene-malonesters besaß, erstarrte über Nacht zu einer glasigen Masse. Eine mit Bromwasserstoffsäure hydrolysierte Probe ließ auf dem Papierchromatogramm einwandfrei  $\beta$ -Alanin erkennen, womit das Vorhandensein von Phthalimidomethylene-malonester in der glasigen Masse bewiesen war. Der Methylene-malonester wurde durch Destillation als stechend riechende, farblose Flüssigkeit erhalten. Sdp. 210°.

Umsetzung des Jodmethylates von *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimid (V) mit Natrium-malonester: Eine Lösung von 0.46 g Natrium in 80 ccm absol. Äthanol wurde mit 3.2 g (0.02 Mol) Malonester und 6.92 g (0.02 Mol) Jodmethylat (VIII) versetzt und das Gemisch 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der noch heißen Reaktionslösung wurde das ausgefallene Natriumjodid abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft. Die Aufarbeitung, welche der im vorigen Abschnitt beschriebenen entsprach, führte zu dem gleichen Ergebnis wie dort, mit der Abweichung, daß in ganz geringer Menge Bis-[phthalimido-methyl]-malonester (XIV) gefunden wurde. Weiße, feine Nadeln aus Äthanol, welche ab 197° sintern und bei 202° schmelzen.

$C_{25}H_{22}O_8N_2$  (478.4) Ber. C 62.72 H 4.64 N 5.86 Gef. C 62.26 H 4.26 N 6.11

Synthese von Phthalimido-acetonitril (XVI) durch Umsetzung des Jodmethylats von *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimid (V) mit Natriumcyanid: 3.46 g (0.01 Mol) Jodmethylat (V) und 0.5 g Natriumhydroxyd werden in 25 ccm Dimethylformamid (einem Lösungsmittel, das sich auch bei Kondensationen quartärer Salze anderer Mannich-Basen vorzüglich bewährt hat) zum Sieden erhitzt, bis die lebhafte Entwicklung von Trimethylamin nach 3–4 Stdn. nachläßt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrührt, worauf sich Phthalimido-acetonitril in feinen Nadeln abscheidet. Das Nitril schmilzt nach Umkristallisieren aus Wasser bei 123°. Ausb. 1.4 g (76% d.Th.).

$C_{10}H_8O_2N_2$  (186.2) Ber. C 64.51 H 3.25 N 15.05 Gef. C 64.77 H 3.39 N 15.35

*N,N'*-Diphthalimido-methan (XVII): 3.46 g (0.01 Mol) Jodmethylat (V) und 1.86 g (0.01 Mol) Phthalimidkalium werden in 25 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. gekocht. Nach Erkalten wird das abgeschiedene Kristallinat abgenutscht, mit Wasser digeriert und wieder abgesaugt. Der Filterrückstand wird in Chloroform gelöst und das Diphthalimidomethan mit Äthanol ausgefällt. Farblose Nadeln und Prismen vom Schmp. 227.5°. Ausb. 1.47 g (48% d.Th.).

$C_{17}H_{10}O_4N_2$  (306.3) Ber. C 66.66 H 3.29 N 9.15 Gef. C 66.27 H 3.28 N 9.19

*N*-Phthalimidomethyl-carbazol (XVIII): 3.46 g (0.01 Mol) Jodmethylat (V) und 2 g (0.01 Mol) Carbazolkalium<sup>13)</sup> werden 8 Stdn. in 25 ccm Dimethylformamid gekocht, wobei lebhaft Entwicklung von Trimethylamin stattfindet. Das nach Abkühlen ausgefallene Kristallisat wird abgenutscht und mit Chloroform ausgekocht. Der Chloroformextrakt scheidet beim Versetzen mit Alkohol das *N*-Phthalimidomethyl-carbazol in seidigen Nadelchen vom Schmp. 266° ab. Ausb. 0.78 g (24% d.Th.).

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (326.3) Ber. C 77.28 H 4.32 N 8.58 Gef. C 77.72 H 4.60 N 8.49

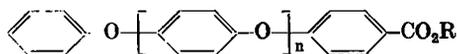
## 266. Hermann Stetter und Günther Duve: Darstellung einer Reihe von Aryläthercarbonsäuren

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 21. September 1954)

Es wird die Darstellung einiger Aryläthercarbonsäuren aus den Bausteinen Phenol, *p*-Oxy-diphenyläther und *p*-Brom-benzoesäure-methylester nach Ullmann beschrieben.

Für die Durchführung einer Arbeit, über die wir zu einem späteren Zeitpunkt berichten werden, benötigten wir Aryläthercarbonsäuren der allgemeinen Formel I, wobei *n* 0 bis 4 betragen sollte.



I: R = H                      II: R = H, n = 0                      V: R = CH<sub>3</sub>, n = 2  
VII: R = CH<sub>3</sub>, n = 4                      VIII: R = CH<sub>3</sub>, n = 1                      X: R = CH<sub>3</sub>, n = 3

Während die beiden Anfangsglieder dieser Reihe als Diphenyläther-carbonsäure-(4) und als 4'-Phenoxy-diphenyläther-carbonsäure-(4) bezeichnet werden können, versagt die bisher übliche Nomenklatur für die höheren Glieder dieser Reihe. Wir möchten deshalb, einem Vorschlag von Hrn. Dr. F. Richter vom Beilstein-Institut folgend, diese Verbindungen in Analogie zu der von R. Pummerer eingeführten Bezeichnungsweise für die Polyphenyle (wie z.B. Terphenyl, Quaterphenyl, Quinquiphenyl, Sexiphenyl usw.) benennen. Die lateinischen distributiven Zahlworte werden in diesem Falle zur Kennzeichnung der sich als Baustein wiederholenden *p*-Phenoxy-Reste benutzt.

Die Namen für die 3., 4. und 5. Carbonsäure dieser Reihe sind dann 4-[Ter-*p*-phenoxy]-benzoesäure, 4-[Quater-*p*-phenoxy]-benzoesäure und 4-[Quinqui-*p*-phenoxy]-benzoesäure. Die Bezifferung kann hier ebenfalls wie bei den Polyphenylen durch mit Strichen gekennzeichnete Zahlen erfolgen.

Aus der Reihe dieser Aryläthercarbonsäuren ist bis heute nur das Anfangsglied dieser Reihe, die Diphenyläther-carbonsäure-(4) (II), beschrieben worden, die auf verschiedenen Wegen<sup>1)</sup> erhalten wurde. Wir erhielten diese Säure auf einfachere Weise als wir *p*-Brom-benzoesäure-methylester nach F. Ull-

<sup>13)</sup> C. Graebe, Liebigs Ann. Chem. 202, 22 [1880].

<sup>\*</sup>) Siehe erstes Formelbild.

<sup>1)</sup> A. Klepl, J. prakt. Chem. [2] 28, 199 [1883]; P. Grieb, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 980 [1888]; C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. 51, 2584 [1929]; J. Houben u. W. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1759 [1927]; G. Lock u. F. H. Kempter, Mh. Chem. 67, 24 [1935]; M. Tomita, J. pharmac. Soc. Japan 57, 131 [1937]; P. A. Sartoretto u. F. J. Sowa, J. Amer. chem. Soc. 59, 603 [1937]; H. Gilman, W. Langham u. F. W. Moore, ebenda 62, 2327 [1940]; Y. Asahina u. Y. Tanase, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] 16, 297 [1940]; M. Tomita, J. pharmac. Soc. Japan 70, 42 [1950].