

HORST BÖHME, REINHOLD BROESE und FRITZ EIDEN

Amidomethylierungen CH-acider Verbindungen mit Diacylimido-chlormethanen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 29. Januar 1959)

In der Methylengruppe monosubstituierte β -Dicarbonylverbindungen können durch Umsetzung mit Diacylimido-chlormethanen amidomethyliert werden.

Das erstmals von F. SACHS¹⁾ beschriebene Phthalimido-chlormethan ist wie die analoge Bromverbindung durch das sehr reaktionsfähige Halogenatom zu den verschiedensten Umsetzungen befähigt. Dasselbe gilt für das von E. CHERBULIEZ und G. SULZER²⁾ untersuchte Succinimido-chlormethan. E. VINKLER und J. SZABÓ³⁾ versuchten vor einigen Jahren durch Umsetzung von Phthalimido-brommethan und Natriummalonester Phthalimidomethyl-malonester darzustellen, erhielten aber statt dessen Methylen-bis-malonester, Phthalimid und Natriumbromid. Dieser Befund stimmte mit den Erfahrungen überein, die wir etwa zu gleicher Zeit bei der Einwirkung von α -halogenierten Thioäthern auf Natriummalonester gemacht hatten⁴⁾. Es lag deshalb nahe, die Umsetzung von Phthalimido-chlormethan mit Malonestern zu untersuchen, die in der Methylengruppe durch einen Alkyl- oder Arylrest substituiert sind, weil hier die im alkalischen Reaktionsmedium eintretende Spaltung des intermediär wahrscheinlich entstehenden Phthalimidomethyl-malonesters in Phthalimid und Methylenmalonester nicht eintreten kann.

Diesbezügliche Versuche bestätigten unsere Erwartung. Wir erhielten ohne Schwierigkeiten aus Phthalimido-chlormethan und den Natriumsalzen von Monoalkyl- oder -aryl-malonestern die Phthalimidomethyl-malonsäure-Abkömmlinge I, II und III, die beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure unter Verseifung und Decarboxylierung die Hydrochloride der entsprechend substituierten Derivate des β -Alanins IV, V und VI lieferten und sich mit Harnstoff zu Barbitursäureabkömmlingen kondensieren ließen. Aus Acetimino-malonester erhielten wir über das Phthalimidomethyl-Derivat VII in derselben Weise das Hydrochlorid der α,β -Diamino-propionsäure (VIII).

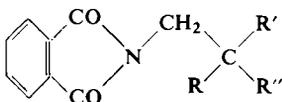
Den gleichen Erfolg brachten Umsetzungen mit anderen β -Dicarbonylverbindungen. α -Methyl-acetessigester lieferte beispielsweise den Phthalimidomethyl-acetessigester IX, Phenyl-acetessigsäurenitril-natrium das Nitril X, wobei die Umsetzung in Acetonlösung durchgeführt werden mußte; in absol. Äthanol trat nämlich gleichzeitig eine DIECKMANN-Spaltung ein, und es wurde infolgedessen das um eine Acetylgruppe ärmere Phthalimidomethyl-phenyl-acetonitril (XI) isoliert, das beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure wieder α -Phenyl- β -alanin (VI) lieferte. Auch β -Diketone reagierten in entsprechender Weise: wir konnten die Phthalimidomethyl-Derivate XII

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 1232 [1898]. ²⁾ Helv. chim. Acta 8, 567 [1925].

³⁾ Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 56, 209 [1950]; C. 1953, 7803.

⁴⁾ H. BÖHME und H.-G. GREVE, Chem. Ber. 85, 409 [1952].

des Methyl-benzoylacetons und XIII des Methyl-dimedons⁵⁾ darstellen. Ferner gelang es, die aus Diphenylacetaldehyd und Natriumhydrid unter Äther erhaltene Natriumverbindung mit Phthalimido-chlormethan zum Aldehyd XIV umzusetzen, der sich als Oxim charakterisieren ließ. Daß man schließlich an Stelle von Phthalimido-chlormethan mit gleichem Erfolg Succinimido-chlormethan verwenden kann, lehrt die Darstellung des Malonesterderivates XV.



I: R = CH₃, R' = R'' = CO₂C₂H₅

II: R = C₂H₅, R' = R'' = CO₂C₂H₅

III: R = C₆H₅, R' = R'' = CO₂C₂H₅

VII: R = CH₃·CO·NH, R' = R'' = CO₂C₂H₅

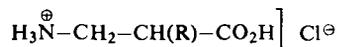
IX: R = CH₃, R' = CO·CH₃, R'' = CO₂C₂H₅

X: R = C₆H₅, R' = CO·CH₃, R'' = CN

XI: R = C₆H₅, R' = H, R'' = CN

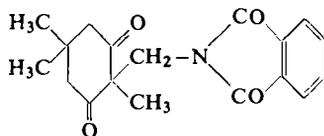
XII: R = CH₃, R' = CO·CH₃, R'' = CO·C₆H₅

XIV: R = R' = C₆H₅, R'' = CHO

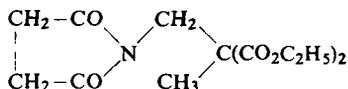


IV: R = CH₃ V: R = C₂H₅

VI: R = C₆H₅ VIII: R = NH₂

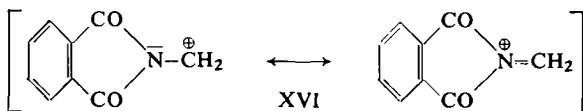


XIII



XV

Verbindungen des hier beschriebenen Typs sind auch auf anderem Wege darstellbar. H. HELLMANN, I. LÖSCHMANN und F. LINGENS⁶⁾ haben z. B. gezeigt, daß man durch Umsetzung von Formaminomalonester mit dem aus *N*-Dimethylaminomethyl-phthalimid und Methyljodid leicht zugänglichen Trimethyl-phthalimidomethyl-ammoniumjodid in ausgezeichneter Ausbeute Phthalimidomethyl-formamino-malonester erhält, der bei der Verseifung mit konz. Bromwasserstoffsäure die theoret. Menge α,β -Diamino-propionsäure liefert. Wie bei der Umsetzung mit Phthalimido-chlormethan ist auch hier das alkylierende Agens das mesomeriestabilisierte Carbenium-Immonium-Kation XVI, das im einen Falle durch Dissoziation des Chlorids entsteht, im anderen aus dem quartären Ammoniumsalz durch Abspaltung von Trimethylamin⁷⁾.



XVI

Den FARBERWERKEN HOECHST AG. sind wir für die Unterstützung unserer Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

⁵⁾ Vgl. H. STETTER, Angew. Chem. **67**, 769 [1955]. ⁶⁾ Chem. Ber. **87**, 1690 [1954].

⁷⁾ Vgl. H. HELLMANN, Angew. Chem. **69**, 463 [1957].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

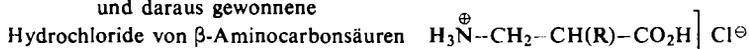
*Phthalimido-chlormethan*⁸⁾: 1.8 g *Phthalimidomethanol* und 2.1 g *Phosphor(V)-chlorid*, in je 10–15 ccm absol. Äther suspendiert, wurden zusammengegeben und reagierten beim Schütteln unter Erwärmung miteinander. Anschließend wurde noch 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, sodann in Eis/Kochsalz-Mischung abgekühlt und unter Schütteln tropfenweise mit Eiswasser versetzt. Die abgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und getrocknet. Schmp. 134–135° (aus CCl₄), Ausb. 1.6 g (82 % d. Th.).

C₉H₆ClNO₂ (195.6) Ber. C 55.27 H 3.09 Cl 18.12 N 7.16

Gef. C 55.18 H 3.21 Cl 18.00 N 7.22



und daraus gewonnene



R	Lösungsmittel (Ausb. in % d. Th.)	Formel (Mol.-Gew.)	Schmp. °C	Analyse	
				Ber.	Gef.
		I			
CH ₃	Äther (81)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₆ (333.3)	96	C 61.26	C 61.03
			(aus Iso- amyläther)	H 5.74 N 4.20	H 5.87 N 4.30
		IV			
C ₆ H ₅	Äther (83)	C ₄ H ₉ NO ₂ ·HCl (139.6)	128–129	C 34.45	C 34.60
			(aus	H 7.22	H 7.43
			Äthanol/ Äther)	Cl 25.42 N 10.04	Cl 25.60 N 10.11
			III		
		C ₂₂ H ₂₁ NO ₆ (395.4)	75–76	C 66.84	C 67.06
			(aus	H 5.35	H 5.42
			Methanol)	N 3.54	N 3.25
		VI ⁹⁾			
CH ₃ ·CO·NH	absol. Äthanol (60)	C ₉ H ₁₁ NO ₂ ·HCl (201.7)	201	C 53.59	C 53.83
			(aus	H 6.00	H 6.12
			Äthanol/ Äther)	Cl 17.62 N 6.94	Cl 17.42 N 6.82
			VII		
		C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₇ (376.4)	138	C 57.45	C 57.31
			(aus verd. Äthanol)	H 5.36 N 7.44	H 5.54 N 7.08
		VIII ¹⁰⁾			
CH ₃ ·CO·NH	absol. Äthanol (60)	C ₃ H ₈ N ₂ O ₂ ·HCl (140.6)	225	C 25.63	C 25.74
			(aus	H 6.45	H 6.61
			Wasser/ Äthanol)	Cl 25.22 N 19.93	Cl 25.30 N 19.89

⁸⁾ F. SACHS, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 1232 [1898], hat die Verbindung aus Phthalimidomethanol durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid dargestellt, S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 242 [1908], sowie E. J. SAKELLARIOS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2822 [1948], durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure.

⁹⁾ Vgl. E. KLEBS, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **19**, 316 [1894].

¹⁰⁾ Vgl. C. MANNICH und E. GANZ, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 3500 [1922].

Phthalimidomethyl-äthyl-malonsäure-diäthylester (II): Eine Suspension von 19.5 g *Phthalimido-chlormethan* in 30 ccm Äther wurde zu dem aus 19.0 g *Äthylmalonsäure-diäthylester* und 2.3 g Natriumdraht unter 150 ccm absol. Äther dargestellten Natriumsalz gegeben, wobei eine schwach exotherme Reaktion eintrat, die durch 2stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad vollendet wurde. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, abgetrennt und die äther. Phase nach dem Trocknen eingengt. Der Rückstand wurde nach dem Waschen mit Petroläther aus Äthanol unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Schmp. 89°, Ausb. 23.0 g (67 % d. Th.).

$C_{18}H_{21}NO_6$ (347.2) Ber. C 62.27 H 6.10 N 4.04 Gef. C 62.36 H 6.18 N 4.13

α-Äthyl-β-amino-propionsäure-hydrochlorid (V): 4.0 g *II* wurden mit 50 ccm rauchender Salzsäure 2 Stdn. im Einschlußrohr auf 170° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Phthalsäure abfiltriert, i. Vak. eingengt und die sich abscheidenden Kristalle nach mehrstdg. Trocknen über KOH aus einem Alkohol/Äther-Gemisch umkristallisiert. Schmp. 119°, Ausb. 1.5 g (85 % d. Th.).

$C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl$ (153.6) Ber. C 39.10 H 7.88 Cl 23.08 N 9.13
Gef. C 39.24 H 7.98 Cl 23.00 N 9.22

5-Phthalimidomethyl-5-äthyl-barbitursäure: Die Lösung von 1.4 g Natrium in 30 ccm absol. Äthanol wurde mit 7.0 g *II* und 1.8 g *Harnstoff* 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten engte man auf dem Wasserbad ein, nahm den Rückstand in wenig Wasser auf und kristallisierte die sich auf Zugabe verd. Salzsäure ausscheidenden Blättchen aus heißem Wasser um. Schmp. 249–251°, Ausb. 3.5 g (55 % d. Th.).

$C_{15}H_{13}N_3O_5$ (315.3) Ber. C 57.14 H 4.16 N 13.33 Gef. C 57.32 H 4.27 N 13.28

Methyl-phthalimidomethyl-acetessigsäure-äthylester (IX): Analog *II* aus 14.4 g *Methyl-acetessigsäure-äthylester*, 2.3 g Natriumdraht und 19.5 g *Phthalimido-chlormethan* unter absol. Äther. Schmp. 107° (aus verd. Äthanol), Ausb. 19.0 g (63 % d. Th.).

$C_{16}H_{17}NO_5$ (303.3) Ber. C 63.35 H 5.66 N 4.62 Gef. C 63.53 H 5.84 N 4.70

Phthalimidomethyl-phenyl-acetessigsäure-nitril (X): 19.5 g *Phthalimido-chlormethan* wurden mit 18.1 g *Phenyl-acetessigsäurenitril-natrium*¹¹⁾ in äthanol- und wasserfreiem Aceton 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten goß man in Wasser und kristallisierte die sich abscheidenden Kristalle mehrmals aus Äthanol unter Zusatz von wenig Wasser um. Schmp. 139°, Ausb. 23.0 g (72 % d. Th.).

$C_{19}H_{14}N_2O_3$ (318.3) Ber. C 71.68 H 4.43 N 8.80 Gef. C 71.36 H 4.53 N 8.60

Führt man die Umsetzung analog in absol. Äthanol durch, so unterliegt das zunächst gebildete X der DIECKMANN-Spaltung, und man erhält *Phthalimidomethyl-phenyl-acetonitril* (XI). Farblose Kristalle vom Schmp. 124° (aus Methanol), Ausb. 22.0 g (79 % d. Th.).

$C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276.3) Ber. C 73.89 H 4.38 N 10.13 Gef. C 73.68 H 4.58 N 9.89

Bei 2stdg. Erhitzen mit rauchender Salzsäure entsteht das *Hydrochlorid der α-Phenyl-β-amino-propionsäure* (VI), Schmp. 201° (aus Äthanol/Äther), Ausb. 86 % d. Th.

$C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl$ (201.7) Ber. C 53.59 H 5.98 Cl 17.62 N 6.96
Gef. C 53.43 H 6.05 Cl 17.70 N 6.72

1-Methyl-1-phthalimidomethyl-1-benzoyl-aceton (XII): Die aus 17.6 g *Methyl-benzoyl-aceton* und 2.3 g Natriumdraht erhaltene Verbindung wurde, in absol. Aceton suspendiert, mit 19.5 g *Phthalimido-chlormethan* $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten

¹¹⁾ Dargestellt nach P. L. JULIAN, J. J. OLIVER, R. H. KIMBALL, A. B. PIKE und G. D. JEFFERSON, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 487 [1943].

in Wasser gegossen. Farblose Kristalle vom Schmp. 169° (aus Äthanol oder Aceton), Ausb. 18.0 g (54 % d. Th.).

$C_{20}H_{17}NO_4$ (335.3) Ber. C 71.64 H 5.12 N 4.18 Gef. C 71.34 H 5.21 N 4.37

1.1.4-Trimethyl-4-phthalimidomethyl-cyclohexandion-(3.5) (XIII): Aus dem Natriumsalz von 7.7 g *1.1.4-Trimethyl-cyclohexandion-(3.5)*⁵⁾ und 9.9 g *Phthalimido-chlormethan* durch $\frac{1}{2}$ stdg. Erwärmen in absol. Äthanol auf dem Wasserbad. Durch Eingießen in Wasser und Umkristallisieren aus Äthanol wurden 15.0 g (96 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 159° erhalten.

$C_{18}H_{19}NO_4$ (313.3) Ber. C 69.00 H 6.11 N 4.47 Gef. C 68.99 H 6.37 N 4.30

Phthalimidomethyl-diphenyl-acetaldehyd (XIV): 2.1 g *Diphenylacetaldehyd* wurden mehrere Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.4 g Natriumhydrid und 50 ccm absol. Äther unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Anschließend wurde von nicht umgesetztem Natriumhydrid dekantiert, eine Suspension von 2.0 g *Phthalimido-chlormethan* in 20 ccm absol. Äther zugefügt und weitere 10 Min. unter Rühren erhitzt. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben farblose Kristalle vom Schmp. 99° (aus Äthanol).

$C_{23}H_{17}NO_3$ (355.4) Ber. C 77.74 H 4.82 N 3.94 Gef. C 77.57 H 4.94 N 4.15

Durch Erhitzen von XIV mit der filtrierten, aus Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat in Äthanol erhaltenen Lösung wurde das *Oxim* gewonnen. Schmp. 130° (aus Äthanol).

$C_{23}H_{18}N_2O_3$ (370.4) Ber. C 74.50 H 4.90 N 7.56 Gef. C 74.58 H 5.12 N 7.48

Methyl-succinimidomethyl-malonsäure-diäthylester (XV): Die aus 23.6 g *Methylmalonsäure-diäthylester* und 3.1 g Natrium unter 50 ccm Dioxan erhaltene Suspension ließ man bei Raumtemperatur unter Rühren zu 20.0 g *Succinimido-chlormethan*²⁾ in 50 ccm Dioxan zutropfen, wobei sich unter Erwärmung Natriumchlorid abschied. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibende Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit Eiswasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingengt. Farbloses viskoses Öl, das sich bei 10^{-2} Torr aus einem Luftbad von 110–114° destillieren ließ, Ausb. 18.0 g (47 % d. Th.).

$C_{13}H_{19}NO_6$ (285.3) Ber. C 54.73 H 6.72 N 4.91 Gef. C 55.13 H 7.14 N 4.49