

Kohlenstoff-Alkylierung mit tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen

Über die Kondensationsreaktionen tertiärer Mannich-Basen

Von Dozent Dr. rer. nat. H. HELLMANN, Max-Planck-Institut für Biochemie und Physiologisch-chemisches Institut der Universität Tübingen*).

Zahlreiche tertiäre Amine und quartäre Ammoniumsalze haben sich als C-Alkylierungsmittel bewährt. Die Alkylierungsreaktionen verlaufen meist recht glatt und mit guten Ausbeuten. Wenn sie bisher erst wenig verwendet wurden, so wohl deshalb, weil der Reaktionsmechanismus nicht hinreichend bekannt war und demzufolge aus der Konstitution der Amine nicht abgelesen werden konnte, ob sie für die C-Alkylierung geeignet sein würden. Es wird eine Schilderung der für die verschiedenen Amin-Typen in Frage kommenden Mechanismen gegeben, aus der ihre Eignung zu ersehen ist. Da die meisten geeigneten tertiären Amine durch Mannich-Reaktion leicht zugänglich sind, wird auch der Mechanismus der Mannich-Reaktion kurz erörtert.

A) C-Alkylierungen bei Aminosäure-Synthesen

Die am Max-Planck-Institut für Biochemie seit mehreren Jahren in Gang befindlichen Untersuchungen über den oxydativen Tryptophan-Stoffwechsel haben uns zu einer eingehenden Beschäftigung mit den chemischen Synthesen von Aminosäuren geführt. Einerseits waren wir infolge des Bedarfs an größeren Mengen von Tryptophan an einer ergiebigen Synthese dieser Aminosäure interessiert. Zum anderen sahen wir uns mehrfach vor die Aufgabe gestellt, verschiedene bisher noch nicht im Laboratorium dargestellte Aminosäuren, welche als Tryptophan-Metaboliten in Frage kommen oder auch schon als solche erkannt worden sind, zu synthetisieren.

Für das schon vor 50 Jahren entdeckte und bald darauf erstmals synthetisch dargestellte Tryptophan gab es bis vor kurzem keine brauchbare Synthese. Dieser Mangel lag darin begründet, daß alle älteren Tryptophan-Synthesen¹⁾ vom β -Indolyl-aldehyd ausgingen, und daß dieser Aldehyd durch die Reimer-Tiemannsche Synthese nur mit schlechten Ausbeuten erhältlich war. Neuerdings ist der Indol-3-aldehyd mit Hilfe der Vilsmeier-Haackschen Aldehyd-Synthese²⁾ und einer modifizierten Sommelettschen Synthese³⁾ relativ leicht zugänglich geworden; damit dürfte den älteren Verfahren heute wieder praktische Bedeutung zukommen.

Ein eleganteres Verfahren zur Darstellung von Tryptophan, welches eine interessante Variante der bekannten Sörensenschen Aminosäure-Synthese darstellt, wurde vor acht Jahren von Snyder⁴⁾ und Albertson⁵⁾ veröffentlicht.

*) Der Aufsatz stellt eine Zusammenfassung verschiedener Vorträge des Verfassers dar, welche am 17. September 1952 im Kolloquium des MPI für Biochemie in Tübingen, am 8. Oktober 1952 auf der Südwestdeutschen Chemiedozenten-Tagung in Freiburg i. Br., am 27. November 1952 in den Farbenfabriken Bayer, Werk Uerdingen, und am 16. Januar 1953 vor der Marburger Chemischen Gesellschaft gehalten wurden.

¹⁾ H. Hellmann, „Die Synthesen des Tryptophans“, diese Ztschr. 61, 352 [1949].

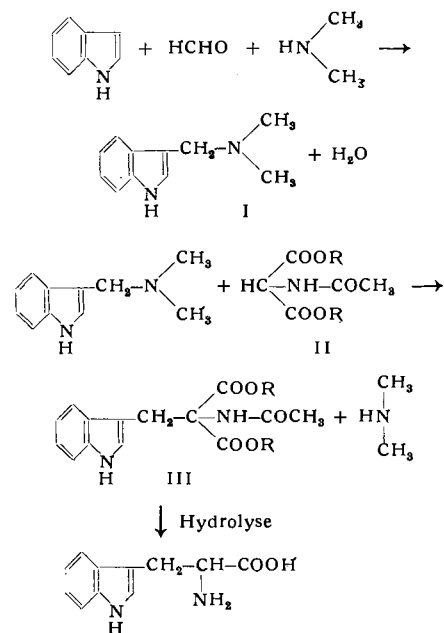
²⁾ A. C. Shabica, E. E. Howe, J. B. Ziegler u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 68, 1156 [1946].

³⁾ H. R. Snyder, S. Swaminathan u. H. J. Sims, ebenda 74, 5110 [1952].

⁴⁾ Snyder u. Mitarbeiter, ebenda 66, 350 [1944]; 67, 38 [1945].

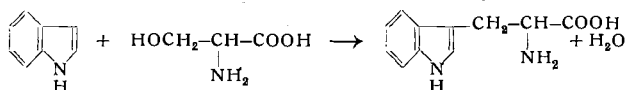
⁵⁾ Albertson u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 66, 500 [1944]; 67, 36 [1945]; 67, 502 [1945].

Hier wird als Indol-Komponente das tert. Amin Dimethylaminomethyl-indol (I), das als Alkaloid unter dem Namen Gramin bekannt ist, verwendet. Gramin ist durch Mannich-Reaktion aus Indol, Formaldehyd und Dimethylamin leicht zugänglich. Es läßt sich in freier Form mit Acetaminomalonester (II) in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumhydroxyds in inertem Lösungsmittel oder auch als quart. Ammoniumsalz mit Natriumacetaminomalonester in alkoholischer Lösung zum Skatyl-acetaminomalonester (III) umsetzen, wobei gasförmiges Amin entweicht.



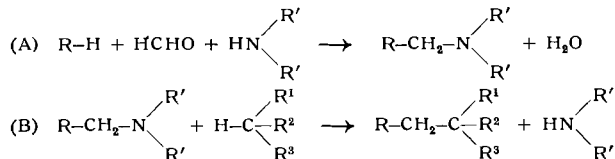
Diese Reaktion, bei welcher ein reaktionsfähiges Wasserstoff-Atom (am Malonester) durch einen Alkylrest (Skatyl-) ersetzt wird, ist das bekannteste Beispiel aus neuerer Zeit für ein organisch-synthetisch wertvolles Verfahren, welches als „C-Alkylierung mit tertiären Aminen“ bezeichnet wird.

Die Totalhydrolyse des Kondensationsproduktes (III) führt zum Tryptophan. Die Autoren geben, je nach Art des verwendeten Acylamino-esters, auf Indol bezogene Gesamtausbeuten von 60–75% an; wir haben später die Ausbeute durch Verwendung von Formamino-malonester noch erhöhen können⁶); die Synthese ist, ausgehend von Indol und Malonester, in zwei Tagen zu bewerkstelligen. Das ist zweifellos ein befriedigendes Ergebnis. Dennoch wird diese Synthese in Schlichtheit und Eleganz von der biologischen Tryptophan-Synthese, wie sie sich im Reiche der Mikroorganismen abspielt, wesentlich übertroffen. Dort wird durch Vereinigung von Indol und Serin unter Wasseraustritt die gesamte Alanin-Seitenkette in einem Zuge an das unsubstituierte Indol angeheftet:



Wir haben versucht, dieses Prinzip auf die chemische Synthese zu übertragen. Dies geschah weniger in der Hoffnung, zu einer noch ergiebigeren Tryptophan-Synthese zu gelangen, sondern weil wir glaubten, damit ein neues universell anwendbares Verfahren zur Darstellung von Aminosäuren in die Hand zu bekommen. Bekanntlich lassen sich alle in der Natur vorkommenden Aminosäuren bis auf wenige Ausnahmen als substituierte Alanine auffassen. Daraus ergibt sich der naheliegende Gedanke, Aminosäuren ganz allgemein durch Alanin-Substitution oder – was dasselbe bedeutet – durch Anheften des Alanin-Restes an verschiedene organische Gruppen darzustellen. Dieses Prinzip ist aber bei den zahlreichen bislang bekannt gewordenen Aminosäure-Synthesen noch niemals befolgt worden.

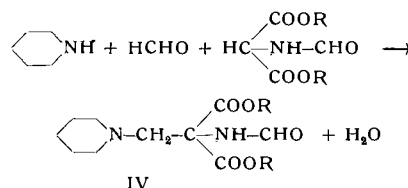
Wegen des durchweg glatten Verlaufs der C-Alkylierungen mit tert. Aminen sollte dieses Verfahren auch bei den erwähnten Versuchen verwendet werden. Das Wesen der Methode sei noch einmal kurz herausgestellt: Ein geeignetes tert. Alkylamin oder dessen quart. Ammoniumsalz und eine mit einer aktiven Methylen-Gruppe ausgestattete Verbindung werden miteinander zur Reaktion gebracht, so daß derjenige Alkylrest, dessen Haftfestigkeit am Amin-N-Atom am geringsten ist, den aktiven Wasserstoff substituiert, d. h. den durch C–H-Acidität ausgezeichneten Reaktionspartner alkyliert (B). Im Falle des tert.amins wird dabei sekundäres, im Falle seines quart. Salzes ein tert. Amin abgespalten. Die Erfahrung hat gezeigt, daß nahezu alle für diese Methode geeigneten tert. Amine, ebenso wie Gramin, durch Mannich-Reaktion (Umsetzung einer C–H-aciden Substanz mit Formaldehyd und sekundärem Amin)⁷) sehr leicht zugänglich sind (A). Im Endeffekt kommt es bei einer Hintereinanderschaltung der Mannich-Reaktion (A) und der C-Alkylierungs-Reaktion (B) mit einer tert. Mannich-Base zu einer Verknüpfung zweier



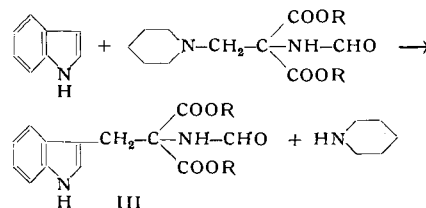
C–H-acider Verbindungen über eine Methylen-Gruppe, welche aus dem Formaldehyd der Mannich-Reaktion stammt; das bei der Mannich-Reaktion verwendete sek. Amin wird bei der C-Alkylierungsreaktion wieder abgespalten.

Für die geplanten Aminosäure-Synthesen kam es darauf an, tert. Amine darzustellen, in welchen der Alanin-Rest in einer solchen Weise vorgebildet enthalten ist, daß er

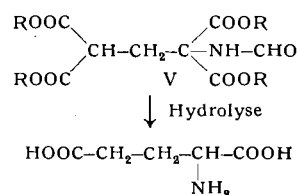
andere organische Verbindungen „alkylieren“ kann. Solche Amine schienen alsbald in den aus sekund. Aminen (Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin, Morpholin usw.), Formaldehyd und reaktionsfähigen Acylamino-carbonsäureestern (Formamino-malonester, Acetamino-malonester, Acetamino-cyanessigester) durch Mannich-Reaktion darstellbaren tertiären Esterbasen gefunden zu sein⁸). Als Beispiel sei der aus Piperidin, Formalin und Formamino-malonester gewonnene Piperidinomethyl-formamino-malonester (IV) angeführt. Die Darstellung ist sehr einfach; die kristallisierte Verbindung entsteht praktisch quantitativ innerhalb einer Minute, wenn man die Reaktionspartner im Kölbchen zusammenschüttet und unter Kühlung einige Male umrührt.



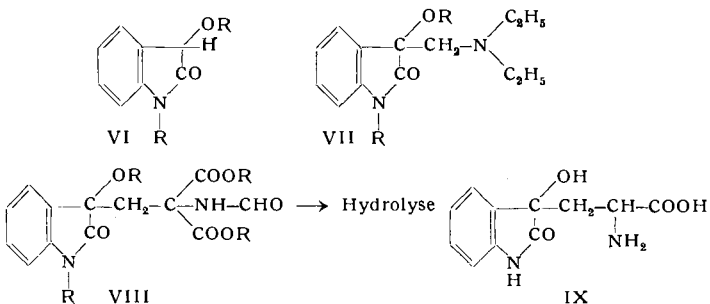
Die Umsetzung dieser Esterbase mit unsubstituiertem Indol führte zu dem gewünschten Ergebnis: nach 5stündiger Reaktionsdauer hatte sich unter der katalytischen Wirkung von gepulvertem Natriumhydroxyd in siedendem Xylol Skatyl-formamino-malonester (III) zu 76% gebildet⁹). Damit schien die Anheftung des Alkylrestes, welcher das Alanin enthält, an das unsubstituierte Indol mit befriedigender Ausbeute gelingen zu sein.



Die Kondensation derselben Esterbase mit Malonester unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ergab in gleich guter Ausbeute den erwarteten Tetracarbonsäureester (V), welcher sich glatt zu Glutaminsäure hydrolysieren und decarboxylieren ließ¹⁰):



Die günstigen Resultate veranlaßten uns zur Aufnahme von Versuchen zur Darstellung des Dioxindol-alanins (IX) nach demselben Prinzip. Diese Aminosäure, welche möglicherweise eines der ersten Glieder in der vom Tryptophan zur Nicotinsäure



⁶) H. Hellmann, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 284, 167 [1949].
⁷) F. F. Blicke, „The Mannich Reaction“, in Org. Reactions I, 301 [1942].

⁸) A. Butenandt u. H. Hellmann, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 284, 168 [1949].
⁹) A. Butenandt, H. Hellmann u. E. Renz, ebenda 284, 175 [1949].
¹⁰) H. Hellmann u. E. Brendle, ebenda 287, 235 [1951].

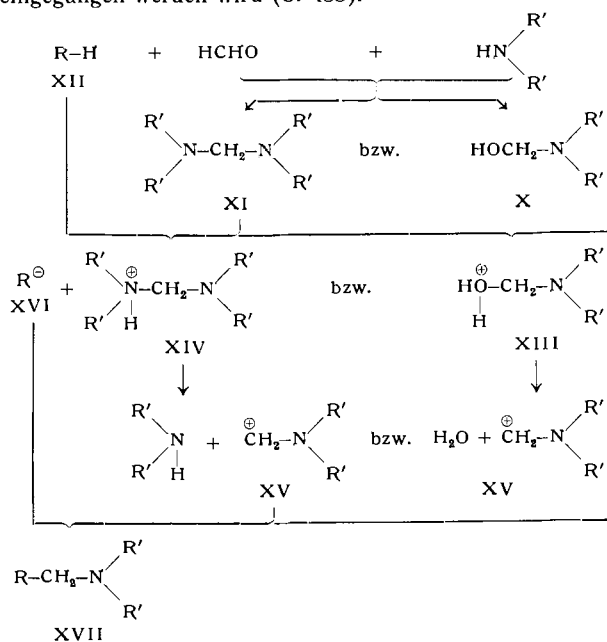
führenden biochemischen Reaktionskette bildet, konnte trotz zahlreicher Versuche verschiedener Laboratorien bisher nicht dargestellt werden. Wir haben ihre Synthese durch C-Alkylierung von Dioxindol-Derivaten (VI) mit Hilfe des Piperidinomethylformamino-malonesters einerseits und durch C-Alkylierung von Formamino-malonester mit Mannich-Basen von Dioxindol-Derivaten (VII) andererseits, die beide zum selben Kondensationsprodukt (VIII) hätten führen müssen, versucht¹¹). Trotz zahlreicher Variationen in den Reaktionsbedingungen und Reaktionspartnern ließ sich jedoch keine Kondensation in dem gewünschten Sinne erzielen. Diese auffällige Tatsache war für uns der Anlaß zu einer eingehenden Beschäftigung mit dem Reaktionsmechanismus, welcher die C-Alkylierung mit tert. Aminen beherrscht.

Im folgenden werden die von anderen Autoren und von uns unternommenen C-Alkylierungen vergleichend betrachtet und die von anderen wie von uns entwickelten Vorstellungen über die dabei herrschenden Reaktionsmechanismen wiedergegeben. Da es sich bei den meisten alkylierenden tert. Aminen um Mannich-Basen handelt, die im Alkylierungsprozeß zersetzt werden, erscheint es zweckmäßig, vorher auf die Synthese dieser Amine, auf die Mannich-Reaktion, kurz einzugehen.

B) Zum Mechanismus der Mannich-Reaktion

Die Mannich-Reaktion⁷⁾ hat einen großen Geltungsbereich. Da sich sehr unterschiedlich konstituierte C-H-acide Verbindungen mit Formaldehyd und Ammoniak bzw. Aminen in zumeist sehr schnell verlaufender Reaktion zu Mannich-Basen umsetzen, ist es schwierig die tatsächlichen Vorgänge zu erkennen. Nach den bisherigen Erfahrungen geht man wohl nicht fehl in der Annahme, daß es einen einzigen einheitlichen Mechanismus für die zahlreichen Beispiele der Mannich-Reaktion nicht gibt. Neuere Untersuchungen über den Verlauf der Reaktion deuten darauf hin, daß der Initialschritt in einer Reaktion zwischen Formaldehyd und dem Amin besteht. E. R. Alexander und E. J. Underhill¹²) vermuten in dem Produkt der Primärreaktion ein Dialkylamino-methanol (X), S. V. Liebermann und E. C. Wagner¹³) halten ein Methylen-bis-amin (XI) für wahrscheinlicher. Nach ihren Vorstellungen nimmt das Primärprodukt im weiteren Verlauf der Reaktion ein Proton auf, und zwar entweder aus der dritten Komponente (XII, einer C-H-aciden Verbindung) oder aus einer Säure (sofern sich der Zusatz einer solchen als notwendig erwiesen hat). Aus dem dabei entstehenden Oxonium (XIII)- bzw. Ammonium (XIV)-Kation kann nach Abspaltung von H₂O bzw. Amin ein Carbenium-Ion (XV) gebildet werden, welches in der letzten Reaktionsstufe mit dem Carbeniat-Anion der dritten Komponente (XVI) zur Mannich-Base (XVII) zusammentritt. Zur Bildung des Carbeniat-Anions (XVI) bedarf es eines basischen Katalysators, zur Bildung des Oxonium- bzw. Ammonium-Kations eines Protonendonators. Hier liegt also ein Fall von Säure-Base-Katalyse vor, welche in den meisten Fällen von den Komponenten der Mannich-Reaktion selbst geleistet werden kann. Manchmal reicht die C-H-Acidität der 3. Komponente nicht zur Bildung des Oxonium- bzw. Ammonium-Ions aus; in diesen Fällen wird Zusatz einer Säure erforderlich. Diese von Liebermann und Wagner vertretene Auffassung ist plausibel, wenngleich die Existenz des Carbenium-Kations (XV) von den Autoren nicht bewiesen werden konnte. Tatsächlich wird der skizzierte Mechanismus von Alexander und Underhill auf Grund kinetischer Untersuchungen an der Mannich-Reaktion zwischen Dimethylamin, Formaldehyd und Äthylmalonsäure, zumindest für diese spezielle Reaktion, abgelehnt. Wir haben jedoch in anderem Zusammenhang Anhaltspunkte

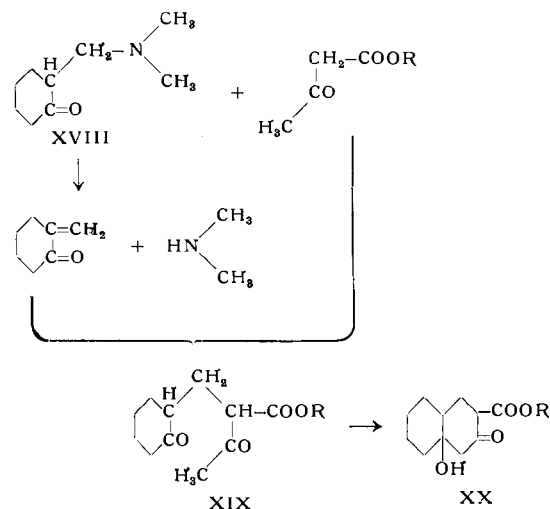
für die Existenz des von Liebermann und Wagner postulierten Carbenium-Ions (XV) gewonnen, worauf weiter unten eingegangen werden wird (S. 483).



Allgemein wird jedoch heute angenommen, daß bei der Mannich-Reaktion zuerst die N-C-Bindung und dann die C-C-Bindung geknüpft wird. Bei der C-Alkylierung mit tert. Aminen soll nun diese zuletzt geknüpfte C-C-Bindung intakt bleiben und die N-C-Bindung gespalten werden. Es wird gezeigt werden, unter welchen konstitutionellen Voraussetzungen die Lösung dieser N-C-Bindung und damit eine C-Alkylierungs-Reaktion möglich wird.

C) C-Alkylierung mit tert. Aminen nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus

Mannich entdeckte die C-alkylierende Fähigkeit tert. Amine 1937, als er das aus Cyclohexanon, Formaldehyd und Dimethylamin durch Mannich-Reaktion leicht darstellbare 1 - (Dimethylaminomethyl) - cyclohexanon - (2) (XVIII) mit Acetessigester und wenig Natriumäthylat zusammenbrachte und dabei als Kondensationsprodukt 9-Oxydekalon-(2)-carbonsäureester-(3) (XX) neben Dimethylamin erhielt¹⁴). Zur Erklärung der unerwarteten Reaktion nahm Mannich an, daß primär eine Zersetzung



¹¹) H. Hellmann u. E. Renz, Chem. Ber. 84, 901 [1951].

¹²) E. R. Alexander u. E. J. Underhill, J. Amer. chem. Soc. 71, 4014 [1949].

¹³) S. V. Liebermann u. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 14, 1001 [1949].

¹⁴) C. Mannich, W. Koch u. F. Borkowsky, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 355 [1937].

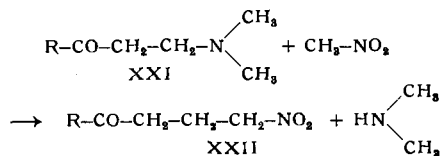
des tertiären Amins (XVIII) durch Abspaltung von Dimethylamin erfolge und daß das entstehende α , β -ungesättigte Keton darauf den Acetessigesternach Art einer Michael-Reaktion¹⁵⁾ addiere zum Produkt XIX, welches in diesem speziellen Falle einen Ringschluß zum Dekalon-Derivat XX erleiden könne. Diese Erklärung war für ihn naheliegend, da ihm von den zahlreichen von ihm selber dargestellten *Mannich*-Basen her bekannt war, daß diese leicht beim Erhitzen in Gegenwart eines basischen Katalysators unter Abspaltung von Amin und Hinterlassung eines Vinylketons zersetzt werden. Die Reaktion hat praktische Bedeutung als präparative Methode zur Darstellung von α , β -ungesättigten Ketonen.

Wir wissen heute, daß *Mannich* mit seiner Deutung des Reaktionsgeschehens als Kopplung von Amin-Eliminierung und Michael-Addition im wesentlichen das Richtige getroffen hat, soweit es sich um tert. *Mannich*-Basen handelt, bei denen am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff noch ein bewegliches H-Atom verfügbar ist.

Die gleiche Auffassung vom Reaktionsverlauf wie *Mannich* hatte *Robinson*¹⁶⁾, der zur gleichen Zeit über einige Dekalon-Synthesen nach demselben Prinzip berichtete. *Robinson* verwendete zum Unterschied von *Mannich* die quart. Salze der Ketonbasen, und zwar mit der Absicht, die für eine entsprechende *Michael*-Addition erforderlichen Vinylketone, welche in Gegenwart von Katalysatoren sehr leicht polymerisieren, im Reaktionsmilieu durch thermische Zersetzung sukzessive entstehen zu lassen. Er beschritt also zur *Michael*-Addition ganz bewußt den „Umweg“ über die *Mannich*-Basen.

In der Folgezeit sind tert. *Mannich*-Basen von Ketonen oder deren quart. Salze mehrfach erfolgreich mit aktiver Wasserstoffatome tragenden Verbindungen kondensiert worden. Entsprechende *Michael*-Additionen hatten gar nicht oder nur mit schlechten Ausbeuten zum Ziel geführt, weil die erforderlichen Vinylketone entweder nicht darstellbar waren oder zu schnell verharzten.

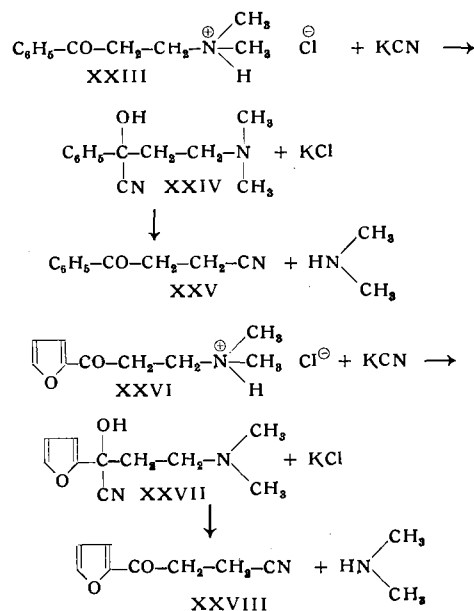
So berichten *Mannichs* Mitarbeiter *Reichert* und *Posemann*¹⁷⁾ über die Darstellung von 1,4-Nitro-ketonen (XXII) aus schlecht zugänglichen α , β -ungesättigten Ketonen, die „glatt verläuft, wenn man das bei Zersetzung von β -Ketobasen primär gebildete Keton im Augenblick seiner Entstehung mit Natrium-nitromethan zusammenbringt“. Es wurden u. a. die tert. *Mannich*-Basen von Aceton, Acetophenon und substituierten Acetophenonen (XXI) mit Nitromethan zu 1,4-Nitroketonen (XXII) umgesetzt:



Die Aceton-*Mannich*-Base (XXI) reagiert mit Malonestern unter Bildung von γ -Ketobutyl-malonestern¹⁸⁾. Dimethylamino-methylcyclohexanon (XVIII) läßt sich unter dem katalytischen Einfluß von wenig Natriumäthylat ebenso glatt mit Nitromethan zu Nitroäthyl-cyclohexanon wie mit Malonestern zu Cyclohexanonyl-malonestern¹⁹⁾ umsetzen, wobei freies Dimethylamin auftritt.

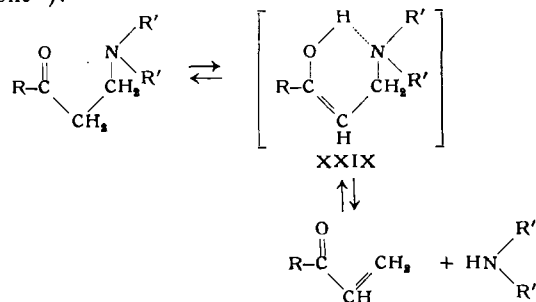
Der Ersatz der Dimethylamino-Gruppe durch den Cyan-Rest gelang *Knott*²⁰⁾ durch Umsetzung von

Keto-*Mannich*-Basen mit Kaliumcyanid. Er erhielt aus den Hydrochloriden von β -Dimethylamino-propio-phenon (XXIII) und 2-Furyl- β -dimethylamino-äthylketon (XXVI) und kalter wäßriger KCN-Lösung zunächst die Cyanhydrine dieser Aminoketone (XXIV und XXVII), ganz analog wie *Mannich* aus dem Dialkylaminomethyl-cyclohexanon früher schon die normalen Cyanhydrine erhalten hatte. Bei kurzem Aufkochen der wäßrigen Lösungen spalten die Cyanhydrine XXIV und XXVII aber — besonders leicht in Gegenwart von überschüssigem Kaliumcyanid-Dimethylamin ab unter Bildung der Nitrile XXV und XXVIII:



Die entspr. Piperidin- und Morpholin-*Mannich*-Basen zersetzen sich unter gleichen Bedingungen nicht in dem beschriebenen Sinne. Die mit verschiedenen sek. Aminen dargestellten analogen *Mannich*-Basen unterscheiden sich also in ihrer Reaktionsfähigkeit, eine auch sonst allgemein bei den *Mannich*-Basen beobachtete Tatsache, die bei synthetischen Arbeiten zu beachten ist.

Zweifel an dem erwähnten Alkylierungsmechanismus, welcher die intermediäre Bildung von Methylen-Verbindungen unter Eliminierung von sekund. Amin mit nachfolgender *Michael*-Addition vorsieht, kamen auf, als *Snyder* 1944 fand, daß quart. Benzylammoniumsalze, die gar nicht in Methylen-Verbindungen übergehen können, ebenfalls zur Kohlenstoff-Alkylierung fähig sind (vgl. S. 478). Treten bei den aufgezählten Kondensationsreaktionen tertiärer Keto-*Mannich*-Basen tatsächlich primär α , β -ungesättigte Ketone auf, so darf man vermuten, daß die Abspaltung von sekund. Amin über ein 6-gliedriges Zwischenprodukt mit Chelat-Ring (XXIX) verläuft, in Umkehrung der von *Cromwell* und *Cram*²¹⁾ vorgeschlagenen Formulierung für die 1,4-Addition von Ammoniak bzw. Aminen an Vinylketone²²⁾:



¹⁵⁾ H. Henecka, „Michaelsche Addition“ in „Chemie der β -Dicarbonyl-Verbindungen“, Springer, Berlin 1950, S. 241.

¹⁶⁾ E. C. du Feu, F. J. McQuillin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1937, 53.

¹⁷⁾ B. Reichert u. H. Posemann, Arch. Pharmazie 275, 67 [1937].

¹⁸⁾ C. Mannich u. J. P. Fourneau, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2090 [1938].

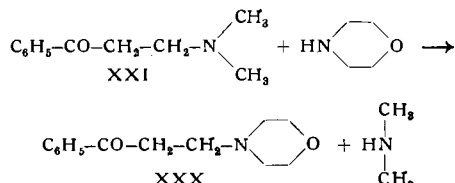
¹⁹⁾ C. Mannich u. W. Koch, ebenda 75, 803 [1942].

²⁰⁾ E. B. Knott, J. chem. Soc. [London] 1947, 1190.

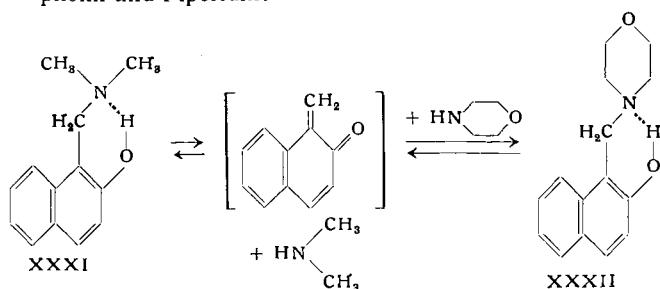
²¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 65, 201 [1943].

²²⁾ H. R. Snyder u. J. H. Brewster, ebenda 70, 4230 [1948].

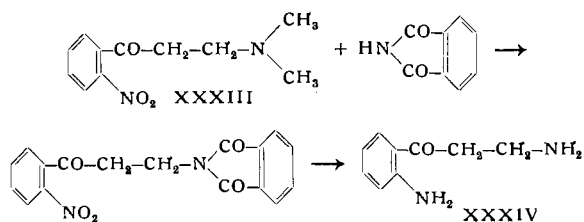
Man muß dann allerdings fordern, daß in Gegenwart eines großen Überschusses von einem anderen Amin die skizzierte Reaktion mit diesem rückläufig vonstatten geht, mit anderen Worten, daß ein Amin-Austausch eintritt. Das trifft in der Tat zu. Snyder²⁴⁾, der sich um die Aufklärung der Reaktionsweisen der tert. Basen besondere Verdienste erworben hat, konnte feststellen, daß β -Dimethylamino-propiofenon (XXI) mit überschüssigem Morpholin unter Bildung von β -Morpholino-propiofenon (XXX) und Dimethylamin reagiert:



Das Hydrochlorid und das Methyljodid reagieren nur wenig schneller als das freie Amin. Einen gleichen Amin-Austausch erleidet α -Dimethylaminomethyl- β -naphthol (XXXI), eine typische Phenol-Mannich-Base, mit Morpholin und Piperidin:



Die dabei entstehenden Morpholin- und Piperidin-Mannich-Basen des β -Naphthols (XXXII) können auf gleiche Weise wechselseitig ineinander übergeführt werden. Auch die in unserem Institut ausgeführte Kynuramin-Synthese²⁵⁾ ist ein Beispiel für die Amin-Austauschreaktion von Mannich-Basen:

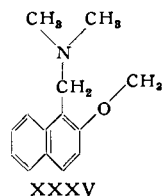


Die Dimethylamin-Mannich-Base von o-Nitro-acetophenon (XXXIII) tauscht Dimethylamin gegen Phthalimid aus. Nach hydrolytischer Abspaltung des Phthalsäure-Restes und Reduktion der Nitro-Gruppe zur primären Amino-Gruppe erhält man aus dem Austauschprodukt das Kynuramin (XXXIV).

Die Ausbeuten bei den Aminaustausch-Reaktionen sind immer gut, wenn das Austauschamin in großem Überschuß angewendet wird oder wenn das abzuspaltende Amin einen niedrigeren Siedepunkt hat als das anzulagernde, so daß es fortlaufend aus der Reaktionsmischung herausdestilliert werden kann.

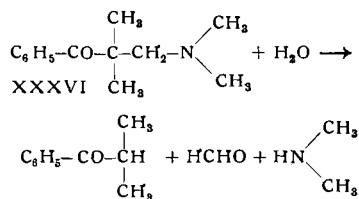
Die Mannichsche Auffassung vom Mechanismus der C-Alkylierung und die Snydersche Auffassung vom Mechanismus des Amin-Austausches werden gestützt durch die Tatsache, daß gewisse tert. Mannich-Basen, denen aus konstitutionellen Gründen die Amin-Eliminierung versperrt ist, keine der beiden genannten Reaktionen

eingehen. Eine solche Base ist das α -Dimethylamino-methyl- β -methoxy-naphthalin (XXXV)²⁴⁾. Hier ist



die Abspaltung von Dimethylamin und damit die Bildung des additionsbereiten Methylenchinons infolge Verätherung der phenolischen Hydroxyl-Gruppe unmöglich. Im Gegensatz zu den entsprechenden Naphtholaminen (XXXI) ist Dimethylaminomethyl- β -methoxy-naphthalin bemerkenswert stabil. Tatsächlich reagiert es weder mit Piperidin und Piperidin-acetat unter den Bedingungen des Aminaustausches noch mit Natriumcyanid in Alkohol oder mit Malonester in Gegenwart von Natriumhydroxyd unter den Bedingungen der C-Alkylierung. Die Labilität der Amino-Gruppe in phenolischen Mannich-Basen ist also nur dann groß, wenn Amin-Eliminierung möglich ist (vgl. hierzu das Verhalten des quart. Salzes dieser Base, S. 479).

Auch β -Dimethylamino-pivalophenon (XXXVI) ist eine tert. Base, die kein Dimethylamin unter Bildung eines Vinylketons abspalten kann; es reagiert demzufolge weder mit Morpholin unter Amin-Austausch noch mit Malonester nach Art der C-Alkylierung²⁵⁾. Beim Erwärmen in wässrig-alkoholischer Natriumcyanid-Lösung tritt kein Ersatz der Amino-Gruppe durch den Cyan-Rest ein, sondern Umkehr der Mannich-Reaktion, die bei Mannich-Basen, welche keine Amin-Abspaltung unter Vinylketon-Bildung erleiden können, schon früher beobachtet worden ist²⁶⁾:



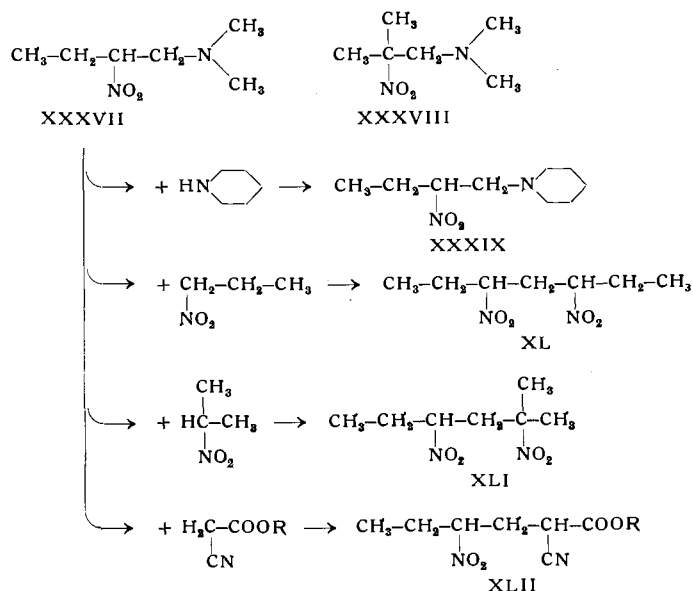
Die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Alkylierungsfähigkeit bei tert. Basen des besprochenen Typs treten noch deutlicher hervor bei den Mannich-Basen von 1- und 2-Nitropropan, die sich völlig verschieden verhalten. Während 1-Dimethylamino-2-nitrobutan (XXXVII, die Mannich-Base von 1-Nitropropan) genau so wie die besprochenen Keto-Mannich-Basen beim Kochen mit überschüssigem Piperidin leicht einen Amin-Austausch zu 1-Piperidino-2-nitrobutan (XXXIX) erleidet und ebenso glatt C-Alkylierungsreaktionen eingeht, indem es z. B. 1-Nitropropan zu 3,5-Dinitroheptan (XL), 2-Nitropropan zu 2-Methyl-2,4-dinitrohexan (XLI) und Cyanessigester zu α -Cyano- γ -nitrocapronsäureester (XLII) alkyliert, verhält sich 1-Dimethylamino-2-nitro-iso-butan (XXXVIII, die Mannich-Base des 2-Nitropropan) unter gleichen Bedingungen völlig indifferent²⁶⁾. Wiederum ist der Grund für das passive Verhalten des 1-Dimethylamino-2-nitrobutans darin zu suchen, daß seine Konstitution die Bildung eines reaktionsfähigen gesättigten Zwischenproduktes durch Abspaltung von Dimethylamin nicht zuläßt, weil am C-Atom in β -Stellung zum Amin-Stickstoff ein labiles Wasserstoff-Atom

²⁴⁾ H. R. Snyder u. J. H. Brewster, J. Amer. chem. Soc. 71, 1058 [1949].

²⁵⁾ H. R. Snyder u. J. H. Brewster, ebenda 71, 1061 [1949].

²⁶⁾ H. R. Snyder u. W. E. Hamlin, ebenda 72, 5082 [1950].

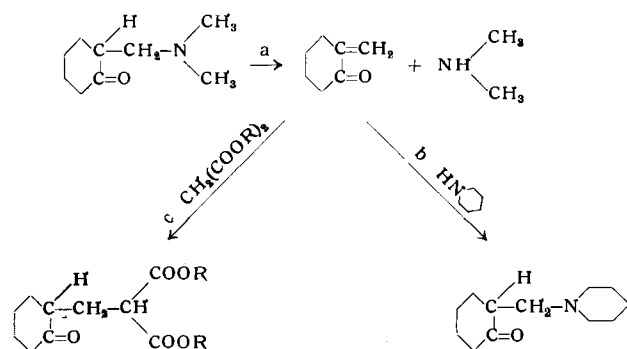
fehlt. 3,5-Dinitroheptan (XL) und α -Cyano- γ -nitrocapronsäure-ester (XLII) sind übrigens schon früher durch Michael-Addition an 2-Nitrobuten mit den gleichen Reaktionspartnern dargestellt worden.



Bei den bisher besprochenen alkylierenden tert. Mannich-Basen handelte es sich ausschließlich um solche Basen, die am C-Atom in β -Stellung zum Amin-N noch mindestens ein labiles H-Atom besitzen. Wie erwähnt können diese Amine dreierlei Reaktionen eingehen:

- Sie können unter Abspaltung von Amin in reaktionsfähige, ungesättigte Verbindungen (Vinylketone usw.) übergehen.
- Sie erleiden beim Erwärmen in Gegenwart eines überschüssigen anderenamins einen Aminaustausch.
- Sie gehen mit aktiven Methylene-Gruppen die C-Alkylierungs-Reaktion ein.

Alle drei Vorgänge sind in dem nachfolgenden Schema zur Verdeutlichung der verwandtschaftlichen Beziehungen mit einer Cyclohexanon-Mannich-Base skizziert worden²⁷⁾.



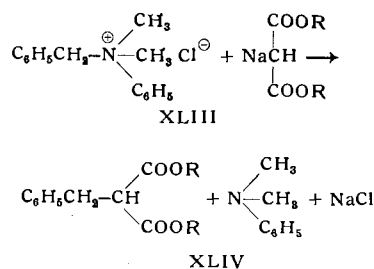
Alle drei Reaktionen gehen unter basischer Katalyse vor sich. Wird die tert. Mannich-Base in alkalischem Milieu erhitzt, so spaltet sie sekundäres Amin ab unter Ausbildung eines α , β -ungesättigten Ketons. Zur Bildung dieser ungesättigten Verbindung kommt es jedoch nur, wenn keine Möglichkeit zur Weiterreaktion gegeben ist. Befindet sich im Reaktionsgemisch ein anderes sekund. Amin im Überschuß, so wird dieses an Stelle des abgespaltenen addiert: es kommt zum Amin-Austausch. Enthält das Reaktionsgefäß eine C-H-acide Verbindung, so wird diese durch Michael-Reaktion addiert: es tritt C-Alkylierung ein.

²⁷⁾ Es handelt sich um ein theoret. Beispiel; der Amin-Austauschversuch ist unseres Wissens hier noch nicht gemacht worden.

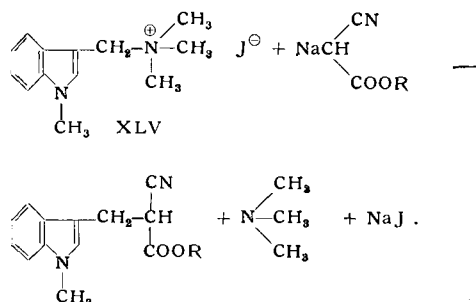
Gegen diese Formulierung ist eingewendet worden, daß das intermediäre Auftreten einer ungesättigten Verbindung beim Amin-Austausch und bei der C-Alkylierung unwahrscheinlich sei, da sie niemals gefaßt wurde. Die Begründung ist nicht stichhaltig, da die Nichtfaßbarkeit einer Verbindung kein Argument gegen ihre Rolle als Zwischenprodukt darstellt.

D) C-Alkylierung mit quartären Ammonium-Salzen nach dem Substitutions-Mechanismus

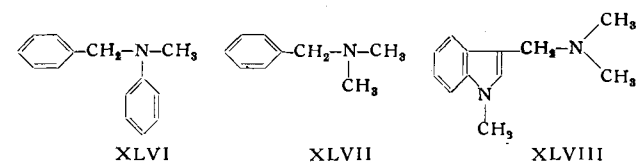
1944 entdeckte Snyder²⁸⁾, daß das quartäre Ammonium-Salz Benzyl-dimethyl-phenyl-ammoniumchlorid (XLIII), welches früher bereits als alkylierendes Agens zur Darstellung von S-, O- und N-alkylierten Verbindungen verwendet worden war, auch für die C-Alkylierung geeignet ist. Er fand, daß dieses Salz mit Natrium-acetessigester und Natrium-malonester in siedendem Alkohol unter Bildung von Benzyl-acetessigester bzw. Benzyl-malonester (XLIV) reagiert:



Später fand er, daß das quartäre Salz N-Methylgramin-methyljodid (XLV) ebenfalls C-alkylierend wirkt; der N-Methylskatyl-Rest wird hierbei an die Stelle eines reaktionsfähigen H-Atoms von Verbindungen wie Methan-tricarbonsäureester, Malonester, Cyanessigester²⁹⁾ und Acetamino-cyanessigester³⁰⁾ gesetzt.



Mit dem freien tert. Amin Benzyl-methyl-anilin (XLVI) gelang die Alkylierung der genannten Ester nicht, wohl aber mit den tert. Aminen Benzyl-dimethylamin (XLVII) und N-Methylgramin (XLVIII).



Die Analyse der bei den Alkylierungen mit diesen freien Basen entweichenden gasförmigen Amine ergab, daß es sich hierbei — im Gegensatz zu den im vorigen Abschnitt besprochenen C-Alkylierungen mit Aminen vom Keto-Mannich-Basen-Typ — nicht um sekundäre Amine handelt, sondern um tertiäre! Wenn Benzyl-dimethylamin mit Methan-tricarbonsäure-äthylester auf 180–200°C

²⁸⁾ H. R. Snyder, C. W. Smith u. J. M. Stewart, J. Amer. chem. Soc. 66, 200 [1944].

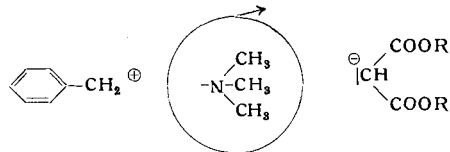
²⁹⁾ H. R. Snyder u. E. Eliel, ebenda 71, 663 [1949].

³⁰⁾ Dieselben, ebenda 70, 3855 [1948].

$$\text{XLVII} + \text{HC} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \rightarrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} + \text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} + \text{CO}_2$$
$$\begin{array}{l}
 \text{XLVII} + \begin{array}{c} \text{CN} \\ \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{COOCH}_3 \end{array} \longrightarrow \left\{ \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CN} \\ \text{und} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{--CH}_2\text{--CH--CN} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{--CH}_2\text{--CH--CN} \\ \text{LI} \end{array} \right. + \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} + \text{CO}_2 \\
 \\
 \text{XLVIII} + \begin{array}{c} \text{CN} \\ \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{COOCH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CN} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} + \text{CO}_2
 \end{array}$$
$$\text{XLVII} + \begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COOCH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-N}^+\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{IL} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COO}^- \end{array}$$
$$\left[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \right]^+ + \left[\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COO} \end{array} \right]^- \longrightarrow \text{L II} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{C}_6\text{H}_5 + \text{CO}_2$$
$$\text{XLV} + \overset{\delta-}{\text{C}_6\text{H}_5}-\overset{\delta+}{\text{Mg}}-\text{Br} \longrightarrow \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{C}_6\text{H}_5 + \text{MgBr}_2$$
$$\begin{array}{l} \text{XLV} + \text{HN} \langle \text{pyrrolidine ring} \rangle \longrightarrow \text{indole-3-methyl-N-methylpyrrolidinium cation}^+ \text{J}^- + \text{N,N-dimethylethylenediamine} \\ \text{XLVIII} + \text{HN} \langle \text{pyrrolidine ring} \rangle \xrightarrow{\text{H}^+ \text{ oder } \text{BF}_3} \text{indole-3-methylpyrrolidine} + \text{N,N-dimethylethylenediamine} \end{array}$$

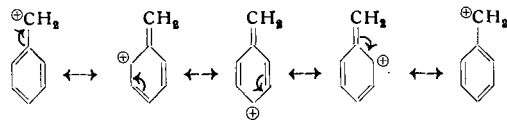
479

mit einer nucleophilen Substitution (S_N), denn das gasförmig entweichende tert. Amin löst sich aus dem quart. Ammonium-Kation unter Mitnahme des Bindungs-Elektronenpaares heraus, und das Anion der zu alkylierenden Substanz bringt das Bindungs-Elektronenpaar für die neu zu knüpfende C-C-Bindung mit.



Zur Erläuterung des Reaktionsverlaufs seien einige allgemeine Bemerkungen über Substitutionsvorgänge vorausgeschickt:

Zwischen Anfangs- und End-Zustand einer chemischen Reaktion liegt ein Energieberg, dessen Höhe durch die Aktivierungsenergie gegeben ist. Die Aktivierungsenergie für die C-Alkylierungsreaktion eines quart. Ammonium-Kations müßte der Dissoziationsenergie, die für die Spaltung des Ammonium-Kations in tert. Amin und Carbenium-Kation erforderlich ist, gleich sein, wenn keine erleichternden Umstände hinzutreten würden. Die Erfahrung hat gelehrt, daß bei chemischen Umsetzungen nur selten die volle Dissoziationsenergie aufgewendet werden muß; man kann errechnen, daß die meisten chemischen Reaktionen gar nicht ablaufen würden, wenn das doch erforderlich wäre. Die Aktivierungsenergie kann durch verschiedene Umstände, welche jeweils verschiedene Reaktionsmechanismen begünstigen, gesenkt werden. So kann einerseits die Dissoziation des Ammonium-Kations in tert. Amin und Carbenium-Ion dadurch begünstigt werden, daß ein Teil der aufzuwendenden Dissoziationsenergie durch die Resonanzenergie des entstehenden Carbenium-Ions kompensiert wird. Diese Möglichkeit ist bei den oben genannten Ammonium-Kationen gegeben. Bei der Bildung des Benzyl-carbenium-Ions durch Dissoziation des Benzyl-trimethylammonium-Ions wird eine beträchtliche Resonanzenergie frei, denn das Benzyl-carbenium-Ion ist zwischen folgenden Grenzformeln mesomer:



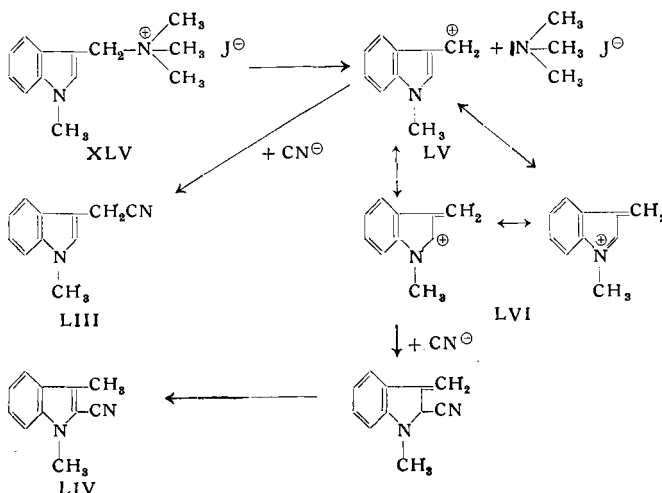
Die große Reaktionsfähigkeit aller Benzyl-Verbindungen beruht darauf, daß die Abspaltung des Benzyl-Restes durch seine hohe Resonanzenergie begünstigt wird. Gegen diese Interpretation ist eingewendet worden, daß die entstehenden Carbenium-Ionen vor ihrer Entstehung noch nichts von ihrer Resonanzstabilisierung „wüßten“. Daß sie doch schon von ihr „wissen“, zeigt eine nähere Betrachtung des Dissoziationsvorganges: Die Bindung zwischen dem Ammonium-Stickstoff und dem Benzyl-Kohlenstoff ist infolge der positiven Ladung des N-Atoms polarisiert; das Bindungs-Elektronenpaar steht nicht mitten zwischen den beiden verbundenen Atomen, sondern näher am Stickstoff, während die Elektronendichte am Methylen-C-Atom verringert ist. Bei Energiezufuhr von außen wird diese Bindung zunehmend gelockert, d. h. die Bildung des Benzyl-carbenium-Ions schreitet mehr und mehr voran. Im gleichen Maße wie seine Bildung voranschreitet, kommt aber auch seine Stabilisierung durch Resonanz zur Geltung, und die dabei frei werdende Resonanzenergie kann sofort zur Lösung der N-C-Bindung mit eingesetzt werden.

Bei hinreichender Resonanzenergie des entstehenden Ions kann der Dissoziationsvorgang, der zu seiner Bildung führt, bestimmend für den ganzen Reaktionsablauf werden. Leitet die relativ langsame Dissoziation eine Reaktion ein und schließt sich ihr die schnell vonstatten gehende Vereinigung polarer Reste an, so wird die Bildung des Carbenium-Ions zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt und der Gesamtvorgang zu einer monomolekular erscheinenden Substitutionsreaktion ($S_N 1$). In diesem Fall gehen also die Energie erfordernde Ablösung des alten Bindungspartners und die Energie liefernde Aufnahme des neuen nacheinander vor sich.

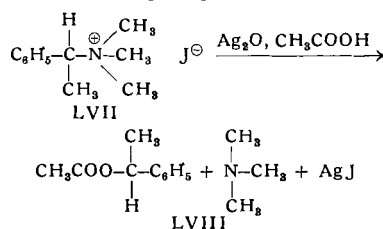
Die beiden Vorgänge können aber andererseits auch – und das ist bei den Substitutionsprozessen der organischen Chemie weit häufiger der Fall – gleichzeitig ablaufen, sich gegenseitig überlappen und dadurch die Aktivierungsenergie unter den Betrag der Dissoziationsenergie senken; es tritt dann im Gegensatz zum obigen Fall intermediär kein kurzlebiges freies Carbenium-Ion auf. Diese Verhältnisse liegen vor bei der bimolekularen Sub-

stitution ($S_N 2$). Wenn hierbei der neue Substituent mit dem nötigen „Gewicht“ ausgestattet ist, um gegenüber dem alten Substituenten als Konkurrent aufzutreten, so ist häufig eine Begünstigung der Reaktion durch Resonanz, wie unter $S_N 1$ besprochen, nicht erforderlich. Bei vielen Reaktionen haben wir es jedoch mit Übergängen zwischen den beiden extremen Substitutionstypen zu tun, und die Reaktionen kommen nur zustande, wenn beide, die Aktivierungsenergie senkenden Faktoren mitwirken.

Aufschluß darüber, welcher von den beiden Substitutionstypen ($S_N 1$ oder $S_N 2$) vorherrscht, können nur kinetische Untersuchungen bringen. Diese sind aber bisher im Bereiche der C-Alkylierungen mit quart. Ammonium-Salzen noch nicht gemacht worden^{33a)}. Ein Anhaltspunkt dafür, daß tatsächlich intermediär ein freies kurzlebige Carbenium-Ion auftritt, könnte in dem Befund *Snyders*³⁴⁾ gesehen werden, daß bei der Umsetzung von N-Methylgramin-methyljodid XLV mit Natriumcyanid ein Gemisch von N-Methyl-indol-acetonitril (LIII) und 1,3-Dimethyl-2-cyano-indol (LIV) entsteht:



Es liegt hier ein Fall von Allyl-Umlagerung vor, der mit der Annahme eines freien Carbenium-Ions leicht erklärbar wird. Reagiert das Carbenium-Ion mit dem Cyan-Anion aus der Form LV heraus, so kommt es zur Bildung des Acetonitrils LIII, reagiert es dagegen aus der Form LVI heraus, so entsteht das Cyano-indol LIV. Solche Umlagerungen werden vielfach als Beweise für $S_N 1$ -Mechanismen geltend gemacht. *Snyder* setzt jedoch die C-Alkylierungen mit Benzylammonium-salzen mit der Bildung von Benzylalkohol und Benzylchlorid durch thermische Zersetzung von quartärem Benzylammonium-hydroxyd bzw. -chlorid in Parallele. Diese gehen, ebenso wie die von ihm beobachtete Bildung von L-(–)- α -Phenyläthylacetat (LVIII) aus D-(+)-N,N,N-Trimethyl- α -phenyläthyl-ammoniumjodid (LVII) beim Erhitzen mit Silberoxyd und Eisessig, mit *Waldenscher* Umkehrung vor sich³⁵⁾, wodurch sich der Vorgang als bimolekulare nucleophile Substitution ($S_N 2$) zu erkennen gibt. Die zum Vergleich herangezogenen Alkylierungen sind jedoch keine C-Alkylierungen, und es scheint uns gewagt – besonders in Anbetracht



^{33a)} Wir sind z. Zt. mit Untersuchungen der Reaktionskinetik beschäftigt.

³⁴⁾ H. R. *Snyder* u. E. L. *Elie*, J. Amer. chem. Soc. 70, 1857 [1948].

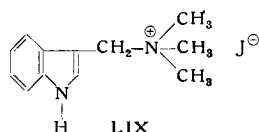
³⁵⁾ H. R. *Snyder* u. J. H. *Brewster*, J. Amer. chem. Soc. 71, 291 [1949].

der unter F geschilderten Beobachtungen — die hier reagierenden „gewichtigen“ S_N2 -Komponenten mit den Carbeniat-Anionen der C-Alkylierungen gleichzusetzen^{35a)}.

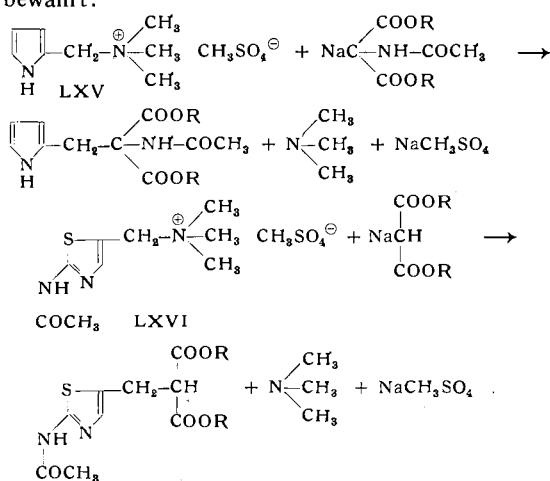
Wie dem auch sei, auffällig und für die Praxis wichtig ist auf jeden Fall, daß bisher nur C-Alkylierungen mit solchen quartären Ammoniumsalzen gelungen sind, bei denen die Voraussetzungen für die Bildung eines resonanzstabilisierten Carbenium-Ions gegeben waren. Wir müssen demnach die Bildungsmöglichkeit eines solchen resonanzstabilisierten Carbenium-Ions vorerst als *conditio sine qua non* ansprechen.

E) C-Alkylierungen mit Indol-Mannich-Basen

Gleichzeitig mit der C-alkylierenden Fähigkeit der quartären Benzylammoniumsalze wurde die gleiche Eigenschaft in noch ausgesprochenerem Maße beim Gramin-methyljodid (LIX) gefunden²⁸⁾. Es reagiert sehr leicht mit den Natrium-Verbindungen von Malonester, Acetessigester

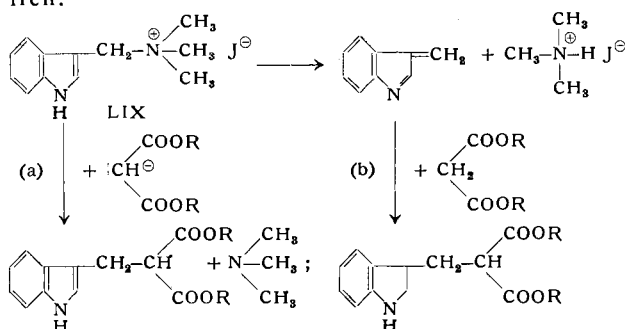


und Cyanessigester. Die Alkylierung von Natrium-acetamino-malonester führte zum Skatyl-acetamino-malonester (III), dessen Totalhydrolyse DL-Tryptophan ergab^{4, 5)}. *Albertson* und Mitarbeiter⁵⁾ führten die Tryptophan-Synthese mit Gramin (I) durch und setzten der Reaktionsmischung Äthyljodid bzw. Dimethylsulfat zu, um dergestalt das quartäre Salz erst in der Mischung entstehen zu lassen. Das gleiche methodische Prinzip hat sich auch bei Alkylierungen von Malonester, Cyanessigester und deren Acetamino-Derivaten mit 2-Dimethylaminomethylpyrrol (LXV)³⁶⁾, 2,5-bis-(Piperidinomethyl)-pyrrol³⁶⁾ und 2-Acetamino-5(dimethylaminomethyl)-thiazol³⁷⁾ (LXVI) gut bewährt:

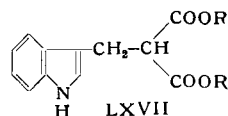


Es fragt sich, nach welchem Reaktions-Mechanismus diese Alkylierungen ablaufen. Für die zuletzt erwähnte Alkylierung mit Hilfe des Thiazol-Derivates kommt nur ein Substitutions-Mechanismus wie für die Benzylammoniumsalze und N-Methylgramin-methyljodid in Frage. Für das Gramin-methyljodid (LIX) und das Dime-

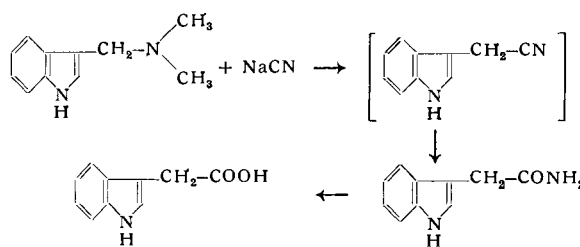
thylamino-methylpyrrol (LXV) ist jedoch neben dem Substitutions-Mechanismus (a) theoretisch auch der Eliminierungs-Additions-Mechanismus (b) möglich:



Bei dem geringfügigen Unterschied in der Konstitution von Gramin-methyljodid (XLV) und N-Methylgramin-methyljodid (XLV), könnte man geneigt sein, für beide die gleiche Reaktionsweise, also den Substitutions-Mechanismus, anzunehmen. Es ist allerdings auffällig, daß die Alkylierungen mit Gramin-methyljodid unvergleichlich viel schneller und glatter vor sich gehen als diejenigen mit N-Methylgramin-methyljodid und mit Benzylammoniumsalzen, und dies erinnert an die C-Alkylierungen nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus. Wenn dieser wirklich das Reaktionsgeschehen beherrscht oder es doch zumindest beherrschen kann, dann müßte die gleiche Alkylierung auch mit dem freien Gramin (I) möglich sein, und das trifft in der Tat zu. Freies Gramin setzt sich beim Erhitzen mit Malonester in Gegenwart einer Spur von Natriummalonester in verschiedenen inerten Lösungsmitteln zu Skatyl-malonester (LXVII) um, wobei völlig analog zu den Alkylierungen mit Keto-Mannich-Basen Dimethylamin gasförmig entweicht³⁸⁾.



Austausch von Malonester gegen Acetamino-malonester im Ansatz führt zu der in der Einleitung beschriebenen Tryptophan-Synthese. Auch Nitroessigester³⁹⁾ und Nitromalonester⁴⁰⁾ werden von Gramin alkyliert. Die verschiedenen Reaktionsweisen von Gramin und N-Methylgramin kommen im Verhalten dieser beiden Verbindungen gegenüber Natriumcyanid klar zum Ausdruck. Während N-Methylgramin, wie erwähnt (vgl. S. 479), überhaupt nicht mit Natriumcyanid reagiert, weil das tert. Amin hier keine Möglichkeit hat, intermediär ein quart. Ammonium-Kation, über welches allein es nur alkylierend wirken kann, zu bilden, reagiert Gramin bei mehrtägigem Kochen mit Natriumcyanid in wäßrig-alkoholischer Lösung unter Bildung eines Gemisches von Indol-acetamid und Indolessigsäure mit einer Ausbeute von 90%⁴¹⁾:



^{35a)} Prof. *Huisgen* machte uns freundlicherweise darauf aufmerksam, daß neben dem von uns hier bevorzugten S_N1 -Mechanismus ein S_N2 -Mechanismus, wie er von *Hughes* et. al. (J. chem. Soc. [London] 1948, 1, 4, 8) gefordert und von *Kepner, Winstein* u. *Young* (J. Amer. chem. Soc. 71, 115 [1949]) sowie von *Linstead* (J. chem. Soc. [London] 1952, 3610) unzweifelhaft nachgewiesen worden ist, mit gleicher Berechtigung zu diskutieren sei.

³⁶⁾ *W. Herz, K. Dittmer* u. *St. J. Cristol*, J. Amer. chem. Soc. 70, 504 [1948].

³⁷⁾ *N. F. Albertson*, ebenda 70, 669 [1948].

³⁸⁾ *E. E. Howe, A. J. Zambito, H. R. Snyder* u. *M. Tishler*, J. Amer. chem. Soc. 67, 338 [1945].

³⁹⁾ *D. A. Lytle* u. *D. J. Weisblatt*, ebenda 69, 2118 [1947].

⁴⁰⁾ *D. J. Weisblatt* u. *D. A. Lytle*, ebenda 70, 3771 [1948].

⁴¹⁾ *H. R. Snyder* u. *F. J. Pilgrim*, J. Amer. chem. Soc. 70, 377 [1948].

Diese Reaktion kann vom Gramin nur über den Eliminierungs-Additions-Mechanismus eingegangen werden; denn wenn ihr ein nucleophiler Substitutionsprozeß zufolge der permanenten Polarisation der C-N-Bindung des Gramins zugrunde läge, dann wäre nicht einzusehen, warum N-Methylgramin in der gleichen Reaktion versagt. Das gleiche gilt für die C-Alkylierungen von Ester-freien aliphatischen Nitro-Verbindungen mit Gramin. Wenn die Nitro-Verbindungen mit Gramin in Gegenwart von festem Natriumhydroxyd als Katalysator zum Sieden erhitzt werden, so entstehen aus Nitromethan und Nitroäthan hauptsächlich dialkylierte Produkte, während aus 1- und 2-Nitropropan vorzugsweise Monoskatyl-Derivate gebildet werden⁴²⁾.

Eine weitere Stütze für die Auffassung von den Alkylierungen mit Gramin als Eliminierungs-Additions-Vorgang kann in dem gleichartigen Verlauf des Amin-Austausches bei Gramin und den Keto-Mannich-Basen gesehen werden. Im Gegensatz zu N-Methylgramin tauscht Gramin, analog zu den Keto-Mannich-Basen, ohne Säurekatalyse und ohne vorherige Quaternierung seinen Dimethylamin-Rest gegen den Piperidin-Rest aus, wenn es in Gegenwart von überschüssigem Piperidin erhitzt wird. Außerdem spaltet es beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt hinaus oder beim Erwärmen in alkalischer Lösung leicht Dimethylamin ab, was besagt, daß es grundsätzlich — ebenso wie die Keto-Mannich-Basen — in der Lage ist, eine ungesättigte Verbindung zu bilden, welche allerdings hier wegen ihrer Unbeständigkeit nicht gefaßt werden kann.

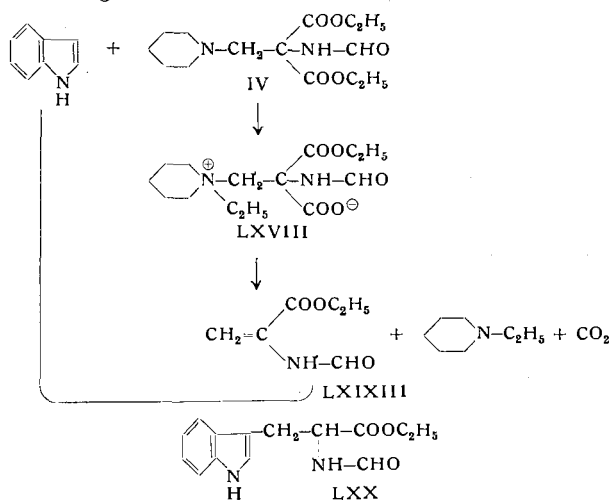
Wenn somit für die Gramin-Alkylierungen der Eliminierungs-Additions-Mechanismus äußerst wahrscheinlich ist, so soll nicht behauptet werden, daß dieser auch die Alkylierungen mit den quartären Graminsalzen beherrsche; hier ist durchaus ein Zusammenwirken von Substitutions- und Eliminierungs-Additions-Vorgängen möglich; die alleinige Beherrschung durch einen Substitutions-Mechanismus wie bei den N-Methylgramin-Salzen muß allerdings in Anbetracht des weit schnelleren und glatteren Verlaufs der Gramin-Alkylierungen als unwahrscheinlich gelten.

F) Synthesen mit nicht-C-alkylierenden tertiären Mannich-Basen

Die Betrachtung der C-alkylierenden tert. Amine und quart. Ammoniumsalze hat gezeigt, daß diejenigen Amine, welche am C-Atom in β -Stellung zum Amin-N noch mindestens ein labiles H-Atom tragen, nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus alkylierend wirken (C), daß die quart. Salze, bei denen sich am β -ständigen C-Atom kein labiler Wasserstoff befindet, bei denen aber die Möglichkeit zur Ausbildung eines resonanzstabilisierten Carbenium-Ions besteht, nach einem nucleophilen Substitutions-Mechanismus alkylieren (D) und schließlich, daß solche quart. Salze (wie diejenigen des Gramins), die mit ihrer Konstitution sowohl die Bedingungen für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus als auch die Voraussetzungen für den Substitutions-Mechanismus erfüllen, prinzipiell nach beiden Mechanismen reagieren können (E).

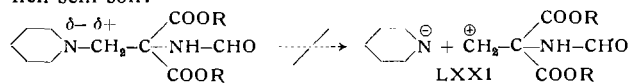
Es erhebt sich nun die Frage nach dem Mechanismus, welcher den Synthesen mit den tert. Esterbasen vom Typ des Piperidinomethyl-formamino-malonesters (IV) zugrunde liegt. Formel IV zeigt, daß der Eliminierungs-Additions-Mechanismus nicht in Frage kommt, weil das zum Amino-N-Atom β -ständige Kohlenstoff-Atom quartär ist. Die Esterbase wurde in freier Form und nicht als quartäres Ammoniumsalz für die Synthesen verwendet; Amine mit einer solchen Konstitution können (wie unter B ausgeführt) nur nach dem Substitutions-Mechanismus reagieren, vorausgesetzt, daß die Möglichkeit zur intermediären Bildung eines quartären Ammonium-Kations ge-

geben ist, aus welchem ein Carbenium-Ion entstehen kann. Die Bildung eines quartären Ammonium-Ions wäre bei den Esterbasen im Prinzip möglich, da sie tert. Amine und Ester zugleich sind:

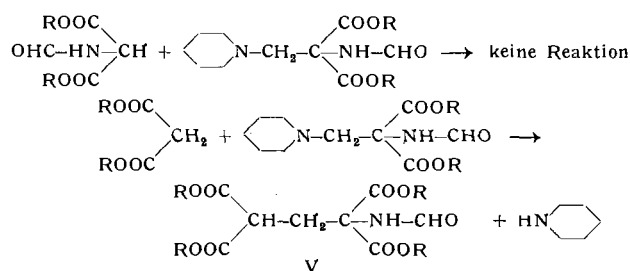


Das entstehende quartäre Ammonium-Zwitterion (LXVIII) könnte Äthylpiperidin und Kohlendioxyd abspalten, damit in die reaktionsfähige polarisierte Grenzstruktur des α -Formylamino-acrylesters (LXIX) übergehen und an diesen Indol bzw. Malonester nach Michael addieren. Als Endprodukte sind bei einem solchen Verlauf substituierte Essigester (LXX) zu erwarten. In Wirklichkeit werden aber substituierte Malonester (Skatyl-formamino-malonester) gebildet, womit die Möglichkeit der Selbstquaternierung der Esterbasen ausscheidet. Die Esterbasen lassen sich demnach überhaupt nicht in das aufgestellte Schema einordnen. Es muß ein andersartiger Mechanismus vorliegen.

Naheliegender ist es, ihre Umsetzung mit Indol oder Malonester zu Skatyl-formamino-malonester (vgl. S. 474) bzw. zum Tetracarbonsäureester V als nucleophile Substitution auf der Grundlage der permanenten Polarisation der N-C-Bindung aufzufassen. Es erhebt sich dann aber die Frage, warum gerade in diesem Fall, in welchem die Lockerung der N-C-Bindung, im Gegensatz zum N-Methylgramin und Benzyldimethylamin, nicht durch die Tendenz zur Bildung eines resonanzstabilisierten Carbenium-Ions (das Kation LXXI ist nicht resonanzstabilisiert) unterstützt wird, die nucleophile Substitution möglich sein soll:



Daß in der Tat die permanente Polarisation der N-C-Bindung nicht ausreicht, um die Esterbase in dieser Weise reagieren zu lassen, ergibt sich aus dem Befund, daß Piperidinomethyl-formamino-malonester mit Formamino-malonester überhaupt nicht reagiert⁴³⁾, während es sich mit Malonester unter gleichen Bedingungen glatt zum Tetracarbonsäureester V umsetzt:

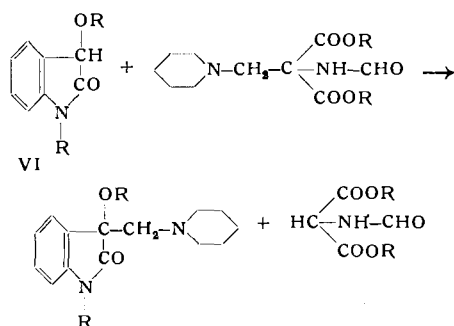


⁴²⁾ H. R. Snyder u. L. Katz, ebenda 69, 3140 [1947].

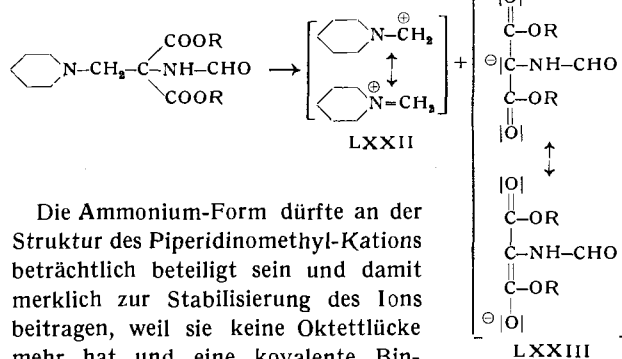
⁴³⁾ H. Hellmann u. F. Lingsen, unveröffentl.

Dieser Befund sowie die Tatsache, daß Piperidinomethyl-formamino-malonester auch mit Natriumcyanid nicht reagiert¹⁰⁾, stellen eine weitere Stütze für die unter D formulierte Auffassung dar, nach welcher freie tert. *Mannich*-Basen nur dann C-alkylierend wirken, wenn im Reaktionsmilieu die Voraussetzungen für die intermediäre Bildung eines quart. Ammonium-Kations besteht, in welchem die Bindung zwischen der zu übertragenden Alkyl-Gruppe und dem Ammonium-N-Atom durch Resonanzstabilisierung dieser Gruppe als Carbenium-Ion gelockert wird. Sie legen ferner den Verdacht nahe, daß die Esterbasen gar keine C-alkylierenden Fähigkeiten besitzen.

Erste Anhaltspunkte für die tatsächlichen Vorgänge, welche sich bei den Umsetzungen mit der Esterbase IV im Zuge der Tryptophan- und Glutaminsäure-Synthese abspielen, wurden aus ihrer Reaktion mit Dioxindol-Derivaten (VI) gewonnen. An Stelle der gewünschten Alkylierung zum Kondensationsprodukt VIII (vgl. S. 474) tritt hier ein Austausch des Piperidinomethyl-Restes der Esterbase gegen das reaktive H-Atom des Dioxindols ein, so daß eine *Mannich*-Base des Dioxindols und Formaminomalonesters resultieren¹¹⁾:

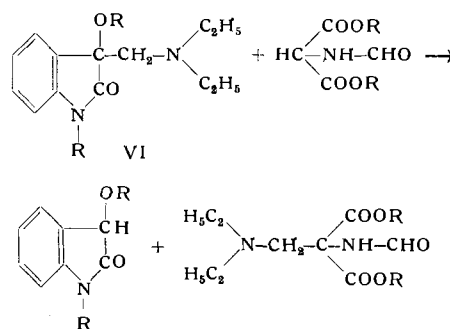


Die Dissoziation der Esterbasen-Molekel geschieht also nicht — wie für die C-Alkylierung erforderlich — zwischen dem Amino-N-Atom und dem benachbarten C-Atom, sondern zwischen diesem C-Atom und dem nächstfolgenden. Einen wesentlichen Faktor für die Begünstigung der Dissoziation an dieser Stelle dürfen wir einerseits in der Resonanzstabilisierung der beiden entstehenden Ionen, des Formamino-malonester-Anions (LXXIII) und des Piperidinomethyl-Kations (LXXII), und andererseits in dem Fehlen einer Resonanzstabilisierung des Methyl-formamino-malonester-Carbenium-Ions (LXXI) erblicken:

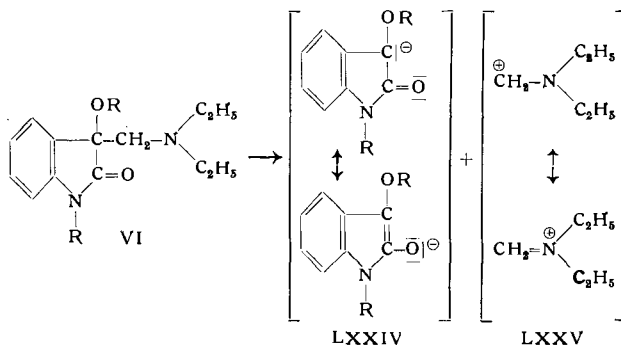


Die Ammonium-Form dürfte an der Struktur des Piperidinomethyl-Kations beträchtlich beteiligt sein und damit merklich zur Stabilisierung des Ions beitragen, weil sie keine Oktettlücke mehr hat und eine kovalente Bindung mehr besitzt als die Carbenium-Struktur. Mit dem geschilderten Austausch der Piperidinomethyl-Gruppe ist die Existenz des von *Liebermann* und *Wagner* für den Mechanismus der *Mannich*-Reaktion postulierten Dialkylaminomethyl-Carbenium-Ions (XV, S. 475) bewiesen.

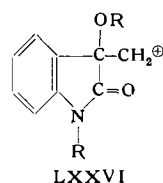
Auch zwischen den *Mannich*-Basen von Dioxindol-Derivaten (VI) und Formamino-malonester erfolgt an Stelle einer Kondensation der Austausch der Diäthylaminomethyl-Gruppe gegen Wasserstoff am Malonester:



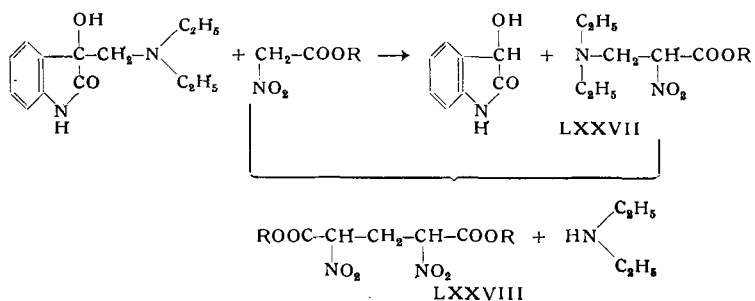
Die Ursache für die Dissoziation in Dioxindol-Anion (LXXIV) und Diäthylaminomethyl-Kation (LXXV) ist die gleiche wie bei der Dissoziation des Piperidinomethyl-formamino-malonesters, nämlich Resonanzstabilisierung der entstehenden Ionen:



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



Aufschlußreich ist der Befund, daß aus der Umsetzung von Diäthylaminomethyl-dioxindol mit Nitroessigester der α , γ -Dinitroglutarsäure-ester (LXXVIII) resultiert⁴⁴⁾:

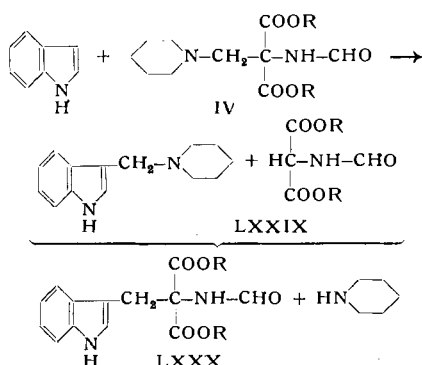


Für die Bildung des Dinitroglutar-esters (LXXVIII) gibt es nach dem Dargelegten nur folgende Erklärung: Diäthylaminomethyl-dioxindol tauscht seine Diäthylaminomethyl-Gruppe gegen ein Proton des Nitroessigesters bis

⁴⁴⁾ H. Hellmann u. G. Hallmann, unveröffentlicht.

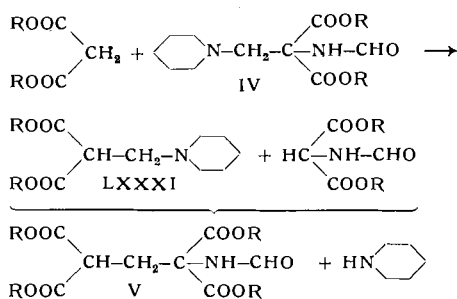
zu einem Gleichgewicht aus. Dadurch entsteht Diäthylaminomethyl-nitroessigester (LXXVII), also eine *Mannich*-Base, welche in β -Stellung zum Amino-N-Atom kein quartäres C-Atom besitzt und somit die Voraussetzungen für die Alkylierung nach dem glatt verlaufenden Eliminierungs-Additions-Mechanismus erfüllt. Sie wird nach Amin-Eliminierung von den in der Reaktionsmischung zur Verfügung stehenden Verbindungen diejenige addieren, welche die höhere C-H-Acidität aufweist. Das ist aber nicht das durch den Austausch entstandene Dioxindol, sondern der noch unverändert gebliebene Nitroessigester.

Die beschriebenen Austausch-Reaktionen verstärkten den Verdacht, daß auch die Tryptophan- und Glutaminsäure-Synthesen mit Hilfe des Piperidinomethyl-formamino-malonesters über einen vorherigen Platzwechsel der Piperidinomethyl-Gruppe verlaufen, zumal schon früher⁹⁾ bei der Kondensation in der Tryptophan-Synthese bei Fortlassen des Kondensationsmittels Bildung von Piperidino-skatol (LXXIX) beobachtet worden war. Wird der Ansatz von Indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester nach 5 h Kochen in Xylol (in Gegenwart von wenig NaOH) aufgearbeitet, so findet man fast ausschließlich



Skatyl-formamino-malonester (LXXX), unterbricht man die Reaktion aber schon nach einer Stunde, so wird praktisch nur Piperidino-skatol (LXXIX) gefunden⁴⁵⁾. Nach vorherigem Platzwechsel der Piperidinomethyl-Gruppe, wird die auf S. 473 beschriebene Kondensation vollzogen. Mit dieser Erkenntnis hat die Tryptophan-Synthese aus Indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester ihre praktische Bedeutung verloren.

Für die Glutaminsäure-Synthese aus Piperidinomethyl-formamino-malonester (IV) und Malonester ist ebenfalls ein vorheriger Platzwechsel der Piperidinomethyl-Gruppe anzunehmen, durch welchen die für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus geeignete *Mannich*-Base des Malonesters (LXXXI) entsteht. Die C-Alkylierungsreaktion spielt sich also zwischen Piperidinomethyl-malonester (LXXXI) und Formamino-malonester



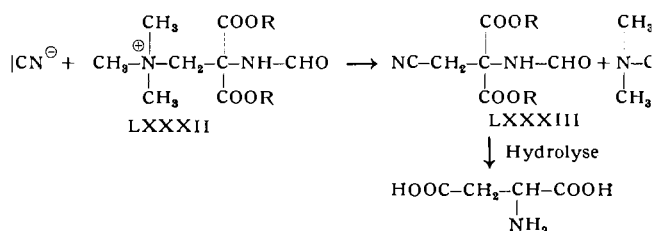
ab, und nicht zwischen Piperidinomethyl-formamino-malonester (IV) und Malonester, denn sonst müßte der Malonester ohne weiteres durch den Formamino-malon-

ester ersetzt werden können; dieser kann jedoch, wie erwähnt, nicht mit Hilfe der Esterbase IV alkyliert werden.

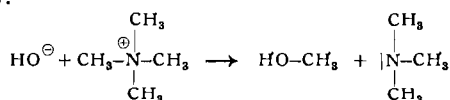
Man könnte nach diesen Ergebnissen geneigt sein, den Esterbasen jede praktische Bedeutung für Aminosäure-Synthesen abzusprechen. Das wäre jedoch falsch; denn die Glutaminsäure-Synthese könnte gar nicht, ausgehend von Piperidinomethyl-malonester (LXXXI) und Formamino-malonester ausgeführt werden, weil 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 tert. Esterbasen für Aminosäure-Synthesen ist demnach in denjenigen Fällen indiziert, in welchen der Kondensationspartner selbst nur solche *Mannich*-Basen bildet, die wohl alkylierend wirken können, wegen Instabilität aber nicht darstellbar sind.

Es wurde oben bemerkt, daß die freien Esterbasen sich nicht mit Natriumcyanid umsetzen. Reagieren sie jedoch in Form ihrer quartären Ammoniumsalze (LXXXII), so verläuft eine stürmische Umsetzung in wässriger Lösung zum Kondensationsprodukt LXXXIII, welches bei Totalhydrolyse in Asparaginsäure übergeht⁴⁶⁾:



Dieses Ergebnis erweckt den Anschein, als ob die Esterbasen in Form ihrer quartären Salze doch C-alkylierende Fähigkeiten besitzen würden. Auffälligerweise sind aber bisher keine anderen C-Alkylierungen mit dem quartären Salz LXXXII gelungen. Das deutet darauf hin, daß bei der Umsetzung mit Cyanid ein S_N2-Mechanismus vorliegt, welcher der nach S_N2 verlaufenden erschöpfenden Methylierung völlig analog ist (anomaler *Hofmannscher* Abbau):



Zwischen dem Cyan-Anion und dem quartären Ammonium-Ion LXXXII kommt es zur Reaktion, weil die S_N2-Komponente CN⁻ mit dem nötigen „Gewicht“ ausgestattet ist (sie liegt bei Verwendung von NaCN in wässriger Lösung vollkommen ionisiert als CN⁻ vor), was bei den echten C-Alkylierungen, die mit Carbeniat-Anionen vor sich gehen, nicht der Fall ist. Man kann deshalb die Reaktionen zwischen Natriumcyanid und den quartären Salzen der Esterbasen nicht als echte C-Alkylierungen bezeichnen.

G) Zusammenfassung

Die C-alkylierende Fähigkeit tertiärer Amine und quartärer Ammoniumsalze ist an bestimmte Voraussetzungen in der Konstitution dieser Stickstoff-Verbindungen geknüpft. Ihre Konstitution ist bestimmend für den Mechanismus der von ihnen eingegangenen C-Alkylierungsreaktionen.

1) Tertiäre *Mannich*-Basen, welche am C-Atom in β -Stellung zum Amino-Stickstoff noch mindestens ein bewegliches H-Atom tragen, reagieren nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus.

⁵⁾ H. Hellmann, unveröffentl.

⁴⁶⁾ R. O. Atkinson, J. chem. Soc. [London] 1952, 3317.

2) Quartäre Ammonium-Ionen, bei welchen am β -ständigen C-Atom kein locker gebundener Wasserstoff vorhanden ist, können nach einem nucleophilen Substitutions-Mechanismus alkylierend wirken, sofern die Abspaltung der zu übertragenden Alkylgruppe durch eine Tendenz zur Bildung eines resonanzstabilisierten Carbenium-Ions unterstützt wird.

3) Die tertiären *Mannich*-Basen des Indols und Pyrrols reagieren nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus; ihre quartären Salze können prinzipiell sowohl nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus als auch nach dem Substitutions-Mechanismus alkylierend wirken.

4) Für tertiäre *Mannich*-Basen, welche am β -ständigen C-Atom keinen labilen Wasserstoff besitzen und die außerdem nicht die Voraussetzungen für die Bildung eines resonanzstabilisierten Carbenium-Ions erfüllen, können nach keinem der beiden genannten Mechanismen reagieren: sie besitzen überhaupt keine C-alkylierende Fähigkeit. Bei diesen Aminen ist mit einem Austausch ihrer Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein H-Atom des Kondensationspartners zu rechnen. Man kann sich diesen Austausch zunutze machen für Synthesen mit Kondensationspartnern, welche selbst nur solche *Mannich*-Basen bilden, die wohl C-alkylierend wirken, aber wegen Instabilität nicht darstellbar sind.

Eingeg. am 16. Juni 1953 [A 509]

Über die Elektronenkonfiguration der schwersten Elemente

Nach einem Bericht von J. K. DAWSON*), von Dipl.-Chem. RUDOLF HOPPE,
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Münster

Auf Grund magnetischer Messungen an verschiedenen Verbindungen der Elemente Th, U, Np und Pu werden die Elektronenhüllen der Elemente mit den Ordnungszahlen 89 bis 98 und ihre Einordnung in das Periodensystem diskutiert. Das Verhalten der niederen Glieder der Reihe entspricht im wesentlichen dem von Übergangselementen, das der höheren weist sie als Actiniden aus.

Eine eindeutige Einordnung der Transurane in das Periodensystem wäre möglich, wenn die Elektronen-Grundzustände der betreffenden Atome und Ionen bekannt wären. Die vorliegenden spektroskopischen Daten sind bisher jedoch so unzureichend, daß auch andere Argumente herangezogen werden müssen. Hier sind besonders magnetochemische Untersuchungen, die zu einem bedeutenden Teil von J. K. Dawson und Mitarbb. ausgeführt wurden, wichtig geworden. Dawson hat alle bis März 1952 vorliegenden Ergebnisse in den *Nucleonics*¹⁾ zusammengefaßt.

Die schon länger bekannten Elemente Ac, Th, Pa und U wurden früher als echte Übergangsmetalle betrachtet, d. h. es wurde angenommen, daß vom Actinium an 6d-Elektronen — analog wie bei Sc, Y und La — eingebaut werden. Allerdings wurde bereits mehrfach vermutet²⁾, daß bei der Ordnungszahl $Z = 90^3)$ bis $Z = 95^4)$ eine den Lanthaniden analoge Elementreihe (Einbau von 5f-Elektronen!) beginnt. Auf Grund neuer Untersuchungen im Rahmen des Manhattan-Projektes stellte Seaborg⁵⁾ dann die bekannte „Actiniden-Hypothese“ auf. Die von ihm angenommenen Elektronenkonfigurationen zeigt Tab. 1.

Da in der Gegend der Ordnungszahlen $Z = 95$ bis 96 viele der bekannten Eigenschaften für diese Hypothese sprachen, konnten Arbeitsgänge für die Isolierung der damals noch nicht untersuchten Elemente 97 und 98 ausgearbeitet werden, die sich bewährten. Seaborg nahm rückschließend an, daß bereits beim Thorium 5f-Elektronen vorhanden sein könnten.

*) Der vorliegende Bericht ist eine für den deutschen Leserkreis überarbeitete Wiedergabe eines Berichtes von K. J. Dawson in den *Nucleonics*¹⁾. Die *Nucleonics* waren so freundlich, ihr Einverständnis dazu zu erteilen, daß dieser Bericht hier erscheint. Die Verantwortung für die Übersetzung bzw. Bearbeitung liegt bei der Schriftleitung der „Angewandten Chemie“.

¹⁾ J. K. Dawson, *Nucleonics* 10, 39 [1952].

²⁾ N. Bohr, *Nature* [London] 112, 30 [1923].

³⁾ J. C. McLennan, A. B. McLay u. H. G. Smith, *Proc. Roy. Soc. [London]*, Ser. A 112, 76 [1926].

⁴⁾ Y. Suguiwa u. H. C. Urey, *Kgl. danske Vidensk. Selsk., math.-fysiske Medd.*, 7, No. 13, 3 [1926].

⁵⁾ G. T. Seaborg, *Nucleonics* 5, No. 5, 16 [1949].

Actiniden		
Element	Ordnungszahl	Elektronenanordnung
Ac	89	6d 7s ²
Th	90	6d ² 7s ² oder 5f 6d 7s ²
Pa	91	5f ² 6d 7s ² oder 5f 6d ² 7s ²
U	92	5f ³ 6d 7s ²
Np	93	5f ⁵ 7s ² oder 5f ⁴ 6d 7s ²
Pu	94	5f ⁶ 7s ² oder 5f ⁵ 6d 7s ²
Am	95	5f ⁷ 7s ²
Cm	96	5f ⁷ 6d 7s ²
Lanthaniden		
La	57	5d 6s ²
Ce	58	4f ² 6s ²
Pr	59	4f ³ 6s ²
Nd	60	4f ⁴ 6s ²
Pr	61	4f ⁵ 6s ²
Sm	62	4f ⁶ 6s ²
Eu	63	4f ⁷ 6s ²
Gd	64	4f ⁷ 5d 6s ²

Tabelle 1
Konfiguration der Außenelektronen bei den Actiniden und Lanthaniden nach Seaborg

Messung der magnetischen Suszeptibilität

Da das magnetische Verhalten von f- und d-Elektronen verschieden ist, sollten Messungen der magnetischen Suszeptibilität von Verbindungen dieser schwersten Elemente Auskunft über die Besetzung der Energieniveaus geben.

Bekanntlich besitzt jedes Atom oder Ion, bei dem sich die Bahn- und Spinmomente aller vorhandenen Elektronen nicht kompensieren, ein permanentes magnetisches Moment. Gase, deren Molekeln ein magnetisches Moment besitzen, sowie eine kleinere Zahl fester und flüssiger Verbindungen befolgen das bekannte Curiesche Gesetz $\chi T = C$, wobei C mit dem magnetischen Moment durch die Gleichung $\mu = 2,84 \cdot \sqrt{C} \cdot \mu_B$ ($\mu_B = \text{Bohrsches Magneton}$) verbunden ist. Bei den meisten festen Stoffen wird jedoch das Curie-Weissssche Gesetz $\chi(T + \Delta) = C$ befolgt, wobei C hier gleichfalls die sog. Curiesche Konstante ist.