

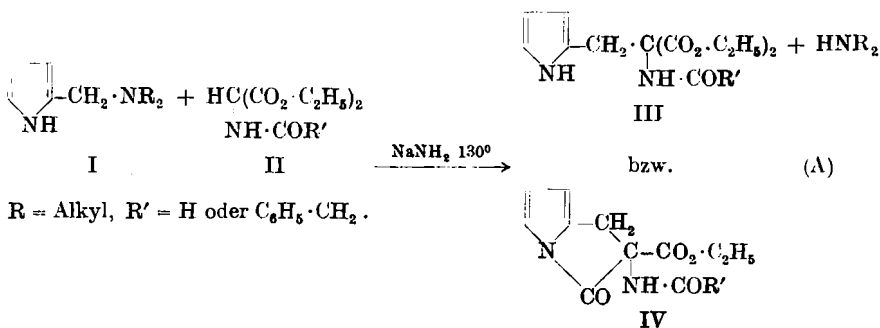
52. Waldemar Kutscher und Olaf Klamerth: Über Kondensationen tertiärer Mannich-Basen in der Pyrrol-Reihe

[Aus der Chemischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Universität Heidelberg]
(Eingegangen am 1. Oktober 1952)

Tertiäre Mannich-Basen des Pyrrols (I) setzen sich mit Acylamino-malonestern (II) unter Abspaltung von Amin und Verknüpfung der beiden Reste um. Ein Austausch der Dialkylamino-methyl-Gruppe der Mannich-Base gegen das reaktionsfähige H-Atom des Esters wird nicht beobachtet. Austausch-Reaktion tritt jedoch regelmäßig bei der in zwei Stufen verlaufenden Kondensation von Pyrrol mit tertiären Mannich-Basen, Acylamino-malonestern (V), ein. Die hierbei primär entstehende Mannich-Base des Pyrrols (I) kondensiert sich in zweiter Stufe mit dem gebildeten Acylamino-malonester (II) in der angegebenen Weise. Auf die Wahrscheinlichkeit eines analogen Reaktionsverlaufes bei der Tryptophan-Synthese aus Indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester wird hingewiesen.

Im Zusammenhang mit der Synthese des Pyrrolylalanins, über die anderen Ortes berichtet werden soll, haben wir Kondensations-Reaktionen tertiärer Mannich-Basen in der Pyrrol-Reihe untersucht. Wir sind dabei u. a. zu Ergebnissen gekommen, die in Anbetracht der Analogie von Indol und Pyrrol Rückschlüsse auf den bisher nicht geklärten Reaktionsverlauf einer von A. Butenandt, H. Hellmann und E. Renz¹⁾ aufgefundenen Kondensation zwischen Indol und tertiären Esterbasen gestatten dürfte.

Wie bereits W. Herz, K. Dittmer und S. Cristol²⁾ beschrieben haben, läßt sich die in der Indol-Reihe zur Synthese des Tryptophans³⁾ angewandte Kondensations-Reaktion zwischen tertiären Mannich-Basen des Indols und



Acylamino-malonestern auch auf die Pyrrol-Reihe übertragen. Beim Erhitzen von 2-[Dialkyl-aminomethyl]-pyrrolen(I) mit substituierten Malonestern (z. B. II) in indifferenten Lösungsmitteln und in Gegenwart von Natriumhydroxyd findet Mannich-Kondensation unter Abspaltung von Amin und Verknüpfung der beiden Reste zu III bzw. IV statt.

¹⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 175 [1949].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. 70, 504 [1948].

³⁾ Vergl. H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 163 [1949]; dort auch weitere Literaturangaben.

Wir haben hierbei beobachtet, daß die Kondensations-Reaktion (Gleichung A) um so vollständiger verläuft, je flüchtiger das entstehende Amin ist, und je vollständiger es aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird. Zwischen Formamino-malonester (II; $R' = H$) und 2-Piperidinomethyl-pyrrol (I; $R_2 = C_5H_{10}$) tritt z.B. auch bei stundenlanger Einwirkung der Komponenten Umsetzung nur zu etwa 5% ein. Die Ausbeute konnte jedoch auf das Mehrfache gesteigert werden, wenn während der Reaktion das gebildete Piperidin aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert wurde⁴⁾.

Über den Einfluß von Temperatur, Zeit und Art der angewandten Mannich-Base auf die Ausbeuten an Kondensationsprodukt gibt die folgende Tafel Auskunft.

Tafel. Kondensations-Reaktionen aus Mannich-Basen des Pyrrols mit Acylamino-malonestern

| | Mannich-Base (I) in Millimol | Acylamino- malon- ester (II) | Temperatur, Medium | Zeit, Zusatz (Min.) i. mg | Neutr. Kon- densatprod. i. g (III + IV) | Wieder- gewon- ene Ausgangs- base | Ausb. i. % |
|-----|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--|---|---------------|
| 2 | 2-Dimethylamino- methyl-pyrrol | $R' = H$ | 100° Toluol | 120 200 NaOH | 0 | 82% | 0 |
| 2 | „ | „ | 110° Xylol | 90 200 NaNH ₂ | 0.2 | 68% | 4 |
| 3 | „ | „ | 120° Toluol | 90 200 NaOH | 2.0 | nicht best. | 31 |
| 2 | „ | „ | 125° Xylol | 120 250 NaOH | 2.20 | 50% | 46 |
| 2 | „ | „ | 130° Xylol | 90 200 NaNH ₂ | 2.60 | 48% | 52 |
| 4 | 2-Diäthylamino- methyl-pyrrol | „ | 125° Xylol | 300 500 NaOH | Chromato- graph. nur Di- ester best. | 66% | — |
| 1.5 | „ | „ | 128° Xylol | 150 200 NaNH ₂ | 1.35 | nicht best. | 38 |
| 2 | 2-Piperidinomethyl- pyrrol | „ | 125° Xylol | 240 200 NaOH | 0.25 | 74% | 5 |
| 2 | „ | „ | 130° Xylol, Piperidin abdest. | 180 200 NaNH ₂ | 1.15 | — | 24 |
| 2 | 2-Dimethylamino- methyl-pyrrol | $R' = CH_2 \cdot C_6H_5$ | 135° Xylol | 150 150 NaNH ₂ | 1.80 | — | 38 |
| 5 | 2-Diäthylamino- methyl-pyrrol | „ | 135° Xylol | 120 1000 NaOH | Chromato- graph. best. | 66% | — |

⁴⁾ Daß A. Butenandt u. Mitarbb. auch mit 3-Piperidinomethyl-indol so hohe Ausbeuten an Kondensationsprodukt erzielen, dürfte sich aus der Tatsache erklären lassen, daß sie im Gegensatz zu uns die Kondensation in offenem Gefäß ausführten.

Die besten Ausbeuten an Kondensationsprodukt erhielten wir bei $1\frac{1}{2}$ – $2\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen der Mannich-Basen I mit dem in wenig Xylol gelösten Acylamino-malonester II auf 130–135° unter Zusatz geringer Mengen Natriumamid, bei dessen Anwendung weniger Nebenprodukte entstehen als bei Verwendung von Natriumhydroxyd. Im günstigsten Falle konnte unter Berücksichtigung des unverändert wiedergewonnenen Anteils an Ausgangsbasis ein Umsatz von etwa 90 % erzielt werden. Das neutrale Umsetzungsprodukt (III + IV) zeigte bemerkenswerterweise eine verschiedene Zusammensetzung, je nachdem welcher Acyl-Rest im angewandten Acylamino-malonester vorgelegen hatte⁵⁾.

Bei der Aufarbeitung der Basenfraktion fanden wir manchmal in geringer Menge auch etwas höher siedende Anteile, die erst beim Erwärmen die Reaktion nach Ehrlich gaben und deren Bruttozusammensetzung von der der Ausgangsbasis wenig verschieden war. Wir nehmen an, daß sich durch Selbstkondensation zweier Moleküle Ausgangsbasis ein 2.5-Bis-dialkylaminomethyl-pyrrol⁶⁾ gebildet hatte.

Bei Verwendung von Phenylacetamino-malonester entstand vorwiegend das Esterlactam IV ($R' = CH_2 \cdot C_6H_5$). Die Verbindung schmolz bei 125°; sie gab die Reaktion nach Ehrlich erst nach dem Erwärmen oder nach Vorbehandlung mit alkoholischer Kalilauge. Der dem Lactam entsprechende Diester III ($R' = CH_2 \cdot C_6H_5$) konnte aus der Mutterlauge durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd als Nebenprodukt gewonnen werden; er hat den Schmp. 142–143°, ist ohne Veränderung i. Hochvak. destillierbar und gibt schon in der Kälte die Farbreaktion mit Ehrlichs Reagens.

Mit Formamino-malonester als Kondensationspartner erhielten wir ein durch Destillation nicht weiter zerlegbares Gemisch, aus welchem wir durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd den überwiegend entstandenen Diester III ($R' = H$) vom Schmp. 94–95° isolieren konnten. Aus den Analysenzahlen des Rohprodukts — die Werte liegen zwischen den für Diester und Esterlactam berechneten — und aus der Tatsache, daß sowohl bei dem Versuch mit Acetamino-malonester⁶⁾ als auch mit Phenylacetamino-malonester Esterlactame gefunden werden, schließen wir auch hier auf die Bildung des Lactams IV ($R' = H$), obwohl uns seine Isolierung trotz Verwendung verschiedener Fluierungsmittel nicht gelungen ist. Wir halten es für möglich, daß IV ($R' = H$) am Aluminiumoxyd Aufspaltung zum Halbestoff erfahren hatte und sich durch Bildung eines Aluminiumsalzes der Fluierung entzog.

Um festzustellen, ob die Bildung des Lactams IV ($R' = H$) nicht im Verlauf der Destillation des Kondensationsproduktes sekundär erfolgt sei, wurde der Diester III ($R' = H$)⁷⁾ mehrmals bei 0.05 Torr destilliert. Hierbei trat keine Veränderung ein. Der Diester III ($R' = H$) zeigt schon in der Kälte deutlich die Reaktion nach Ehrlich.

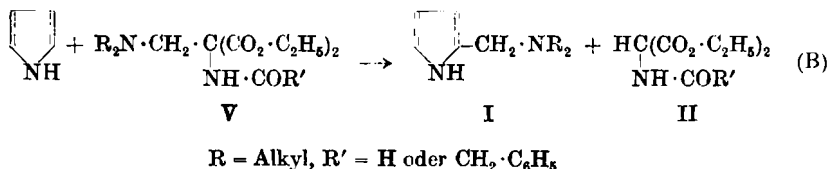
Setzt man nicht, wie vorstehend beschrieben, eine Mannich-Base des Pyrrols mit einem Acylamino-malonester, sondern umgekehrt Pyrrol mit der Mannich-Base des Formamino- bzw. Phenylacetamino-malonsters (V) um, so beobachtet man stets, daß die Verknüpfung nicht analog zu den vorstehend beschriebenen

⁵⁾ W. Herz u. Mitarbb.²⁾ beschreiben als einziges Kondensationsprodukt bei der Umsetzung von 2-Dimethylaminomethyl-pyrrol und Acetamino-malonester nur das Lactam IV ($R' = CH_3$).

⁶⁾ Verbindungen dieses Typs sind von G. E. Bachman u. L. V. Heisey, J. Amer. chem. Soc. 68, 2496 [1946] dargestellt worden.

⁷⁾ Der für diesen Versuch verwandte Diester war durch Kondensation von 2-Dimethylaminomethyl-pyrrol mit Formamino-malonester in absol. Alkohol bei 0° unter Zusatz von 1 Mol. Methyljodid dargestellt worden.

Kondensationen unmittelbar vor sich geht, sondern vielmehr in zwei Phasen verläuft. Primär, d. h. bei nur kurzer Einwirkungsdauer der Komponenten oder niedriger Reaktionstemperatur findet ein Austausch der Dialkylaminomethylgruppe gegen ein aktives Wasserstoffatom im Pyrrol nach der Gleichung B statt:



Die entstandene tertiäre Mannich-Base des Pyrrols kann sich nunmehr unter geeigneten Reaktionsbedingungen (Gegenwart von NaOH bzw. NaNH₂ sowie Temperaturerhöhung oder verlängerte Reaktionszeit) mit dem durch den Gruppentausch entstandenen Acylamino-malonester im Sinne einer Mannich-Kondensation zu III bzw. IV umsetzen⁸⁾.

Die Austausch-Reaktion ist jedoch nicht umkehrbar, denn wir konnten trotz vielfacher Abänderung der Versuchsbedingungen bei der Umsetzung von I mit II niemals das Auftreten von V beobachten, was der Fall sein müßte, wenn wir, wie Hellmann und Renz⁹⁾ für die Kondensation tertiärer Mannich-Basen allgemein postulieren, daß „bei Kondensationsversuchen mit tertiären Mannich-Basen mit einem Austausch der Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein Wasserstoffatom zwischen den Kondensationspartnern an Stelle einer normalen Kondensation gerechnet werden“ muß.

Wir sind der Ansicht, daß der erwähnte Gruppentausch nur zwischen Esterbase (V) und reaktionsfähigem H-Atom im Heterocyclus stattfindet, da die dabei entstehenden Verbindungen weit größere Stabilität aufweisen. Im übrigen haben H. Hellmann und E. Renz⁹⁾ den nach ihrem Reaktionsschema bei der Umsetzung von Formamino-malonester mit der tert. Mannich-Base des *O,N*-Diacyl-dioxindols notwendigerweise auftretenden Dialkylaminomethylformamino-malonester V ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{H}$) auch nicht gefaßt¹⁰⁾.

Obwohl bei unseren Kondensations-Reaktionen allein quantitative Betrachtungen der Umsetzungsprodukte (z. B. 52 % Kondensationsprodukt, 40 % Ausgangsbasis wiedergewonnen) das Entstehen von V unwahrscheinlich machen, haben wir, um die Möglichkeit auszuschließen, daß eine etwa entstandene Verbindung V im Verlauf der Reaktion zersetzt werden könnte, quantitative Stabilitätsversuche mit Piperidinomethylformamino-malonester (V; $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$, $\text{R}' = \text{H}$) sowie den erstmalig dargestellten Esterbasen Diäthylaminomethyl-

⁸⁾ Wir haben uns durch Versuche davon überzeugt, daß Pyrrol mit Acylamino-malonester unter den Bedingungen der Reaktion nicht reagiert (vergl. Beschreibung der Versuche), die Kondensation also nicht auf eine Umsetzung von noch vorhandenem Pyrrol mit entstandenem Acylamino-malonester zurückzuführen ist.

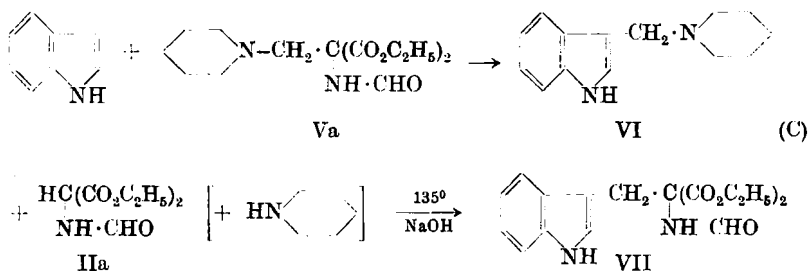
⁹⁾ Chem. Ber. 84, 901 [1951].

¹⁰⁾ Beschrieben wurde hingegen bei dieser Reaktion das Auftreten von 3-Piperidino-methyl-*N*-benzoyl-dioxindol.

formamino-malonester (V; $R = C_2H_5$, $R' = H$) vom Schmp. 43–44°, und Di-äthylaminomethyl-phenylacetamino-malonester (V; $R = C_2H_5$, $R' = CH_2 \cdot C_6H_5$) vom Schmp. 51–53°¹¹⁾ angestellt. Alle diese Verbindungen sind i. Hochvak. zwischen 100 und 130° unzersetzt destillierbar und auch gegen Erhitzen in indifferenten Lösungsmitteln, wie z. B. siedendem Xylol, völlig beständig. Beim Erhitzen in Xylol in Gegenwart von gepulvertem Natriumamid oder Natriumhydroxyd tritt zwar unter Abspaltung von Amin geringfügige Zersetzung ein, doch konnten bei Verwendung von V ($R = C_2H_5$, $R' = CH_2 \cdot C_6H_5$) mehr als 80 % der eingesetzten Menge wiedergewonnen werden. Alle oben erwähnten Verbindungen sind also immerhin so beständig, daß sie hätten gefaßt werden müssen, falls sie im Verlaufe der Reaktion entstünden.

Es scheint uns nach diesem für die Kondensation mit Pyrrol beobachteten Reaktionsverlauf durchaus möglich, daß auch die Tryptophan-Synthese aus Indol und Piperidinomethyl-formamino-malonester (Va) in analoger Weise vor sich geht. Dafür spricht auch die Beobachtung von Butenandt u. Mitarbb.¹⁾, daß unter geänderten Bedingungen (Erhitzen der Komponenten ohne Kondensationsmittel, oder Erhitzen unter Zusatz von Natriumhydroxyd, aber auf weniger hohe Temperatur¹²⁾) die Reaktion einen anderen Verlauf nimmt, indem nämlich Platzwechsel der Piperidinomethyl-Gruppe in der Esterbase mit dem aktiven H-Atom des Indols eintritt; denn es entsteht dieselbe tert. Base (*N*-Skatyl-piperidin (VI), die auch aus Indol, Formaldehyd und Piperidin erhältlich ist.

Für das Auftreten von *N*-Skatyl-piperidin (VI) geben die Autoren in dieser Arbeit eine Deutung, die uns nicht ganz stichhaltig erscheint, denn sie äußern die Ansicht, daß die Entstehung der Base durch primären Zerfall von Piperidyl-methyl-formamino-malonester in Piperidin und Formaldehyd zu erklären sei, was wohl kaum zutreffen dürfte, da sie unter Ausschluß von Wasser gearbeitet haben.



Unter Annahme eines zur Pyrrol-Reihe analogen Reaktionsverlaufes wäre die Bildung von *N*-Skatyl-piperidin (VI) nicht eine Nebenreaktion, sondern

¹¹⁾ Zum Konstitutionsbeweis wurde die Esterbase zu α -Amino- β -diäthylamino-propionsäure-äthylester-dihydrochlorid vom Schmp. 122–125° verseift (vergl. Beschreibung der Versuche).

¹²⁾ Nach unseren Beobachtungen in der Pyrrol-Reihe findet unter 100° überhaupt keine Kondensation statt; die Gegenwart von Natriumhydroxyd hat bei dieser Temperatur keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf.

eine notwendige Zwischenstufe, die jedoch unter bestimmten Bedingungen festgehalten wird. Unter den optimalen Reaktionsbedingungen setzt sich das entstandene *N*-Skatyl-piperidin unter dem kondensierenden Einfluß der starken Base (Natriumhydroxyd) sofort weiter um, nach der Gleichung (C).

Diese Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt, wofür wir bestens danken.

Beschreibung der Versuche

Diäthylaminomethyl-formamino-malonester (V, $R = C_2H_5$, $R' = H$): 2.03 g (0.01 Mol) Formamino-malonester¹³) wurden in 0.73 ccm 40-proz. Formaldehyd gelöst und mit 1.05 ccm (0.75 g) wasserfreiem Diäthylamin versetzt.

Beim Verrühren der Mischung löste sich alles unter Erwärmen, später schieden sich Tropfen ab. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde mit Äther ausgezogen und der ölige Äther-Rückstand destilliert. Bei 0.02 Torr und 100° Luftbad ging ein farbloses, viscoses Öl über, das allmählich erstarrte; Schmp. 42–44° (aus Petroläther unter Kühlung), Misch-Schmp. mit Formamino-malonester V 30–38°.

$C_{13}H_{24}O_5N_2$ (288.2) Ber. C 54.16 H 8.38 N 9.71 Gef. C 53.54 H 8.16 N 9.69

Piperidinomethyl-formamino-malonester (V, $R = C_6H_{10}N$, $R' = H$) wurde nach Butenandt und Hellmann¹⁴) dargestellt; Schmp. 80–82°, Sdp._{0.05} 90–95° (Luftbad).

2-Dimethylaminomethyl-pyrrol (I, $R = CH_3$) wurde in Anlehnung an W. Herz, K. Dittmer und S. Cristol¹⁵) dargestellt, jedoch unter Zusatz der 1 Mol. entsprechenden Menge Kaliumacetat, das mit dem angewandten Dimethylamino-hydrochlorid verrieben wurde. Das Zutropfen der Mischung zum Pyrrol (1 Mol.) erfolgte bei –5° im Verlauf von 90 Min.; Ausb. 95%.

Das Produkt erstarrte beim Destillieren (Sdp.₁₄ 84–86°) und schmolz aus Heptan umgelöst bei 68°; Schmp. des Pikrates 136°.

Phenylacetamino-malonester wurde nach der Vorschrift für den entsprechenden Cyanessigester von G. Ehrhardt¹⁶) dargestellt. Aus 60 ccm Malonester wurden 66 g erhalten. Aus Essigester + Petroläther (1:1) feine Nadeln des auffallend kristallisationsfreudigen Esters vom Schmp. 66–67° und Sdp.₁ 120–130° (Luftbad).

$C_{15}H_{19}O_5N$ (293.1) Ber. C 61.43 H 6.49 N 4.77 Gef. C 61.49 H 6.53 N 4.75

Diäthylaminomethyl-phenylacetamino-malonester (V, $R = C_2H_5$, $R' = CH_2 \cdot C_6H_5$): 3.0 g Phenylacetamino-malonester wurden in 1 ccm eiskaltem Diäthylamin gelöst und sofort 0.7 ccm 40-proz. Formaldehyd zugefügt; es trat Erwärmung und Trübung ein. Nach 30 Min. wurde die zu festen, derben Kristallen erstarrte Reaktionsmischung abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen. Zur Analyse wurde aus Hexan umgelöst; Schmp. 52–53°, Sdp._{0.05} 120–125°.

$C_{20}H_{30}O_5N_2$ (378.2) Ber. N 7.41 Gef. N 7.43

2-Diäthylaminomethyl-pyrrol (I; $R = C_2H_5$) wurde in Abänderung des Verfahrens von Herz u. Mitarbb.¹⁵) analog zur Indol-Verbindung dargestellt: 7.0 ccm (0.1 Mol) Pyrrol wurde bei 0° mit ebenfalls auf 0° vorgekühltem, wasserfreiem Diäthylamin (10.2 ccm) und 7.45 ccm 40-proz. Formaldehyd sowie anschließend mit 20 ccm 60-proz. Essigsäure versetzt. Die sich erwärmende Mischung wurde nach 2 Stdn. bei Zimmertemperatur mit 200 ccm 2*n*-NaOH versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der

¹³) Die geringfügig abgeänderte Darstellung erfolgte nach dem von H. Hellmann³) verbesserten Verfahren von Galat (J. Amer. chem. Soc. 69, 965 [1947]). Der rohe Ester wurde in der zehnfachen Menge Benzol gelöst, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und die Benzol-Lösung nach dem Trocknen durch eine kurze Säule (100 ccm) Al_2O_3 nach Brockmann gegossen. Der nach dem Abdestillieren des Benzols erhaltene Ester kristallisierte sofort aus; Schmp. 48–51°, Sdp._{0.01} 90–95°.

¹⁴) Hoppe-Seyler's Z. für physiol. Chem. 284, 168 [1949].

¹⁵) J. Amer. chem. Soc. 69, 1698 [1947]. ¹⁶) Chem. Ber. 82, 62 [1948].

Äther-Rückstand wurde bei 1 Torr fraktioniert destilliert. Bei 75° (Luftbad) gingen 9.5 g einer farblosen, leicht beweglichen Flüssigkeit von charakteristischem Geruch über.

$C_9H_{16}N_2$ (152.1) Ber. C 71.01 H 10.60 N 18.40 Gef. C 70.94 H 10.60 N 18.51

Daneben entsteht stets in nicht unerheblicher Menge (3.7 g) eine Verbindung vom Sdp. 80–85°, welche wir nicht weiter untersucht haben, in der wir aber das 2.5-Bis-diäthylaminomethyl-pyrrol, welches fast dieselbe Bruttozusammensetzung aufweist, vermuten¹⁷⁾.

2-Piperidinomethyl-pyrrol (I; $R_2 = C_5H_{10}$) wurde wie vorstehend beschrieben dargestellt. Die Verbindung ging nach einem kleinen Vorlauf bei 100°/14 Torr als helles, bald erstarrendes Öl über; Schmp. 71–72° (aus Methanol + Petroläther).

$C_{10}H_{16}N_2$ (164.1) Ber. C 73.12 H 9.82 N 17.06 Gef. C 72.93 H 9.89 N 17.00

Kondensationsversuche zwischen Mannich-Base und Acylamino-malonester: Die Kondensation wurde in absol. Xylol oder Toluol bei verschiedenen Temperaturen unter Zusatz wechselnder Mengen gepulverten Natriumhydroxyds bzw. -amids in einer N_2 -Atmosphäre und unter Ausschluß von Feuchtigkeit durchgeführt. Es wurden z. B. zu 10 cm absol. Xylol, in dem sich 150 mg gepulvertes Natriumamid befanden, bei 125–130° Innentemperatur eine konz. Lösung vom 4.06 g (0.02 Mol) Formamino-malonester und 2.50 g (0.02 Mol) 2-Dimethylaminomethyl-pyrrol in wenig Xylol auf einmal zugefügt und unter Rückfluß sowie Durchleiten von trockenem Stickstoff durch eine bis auf den Kolbenboden gehende Capillare — bei größeren Ansätzen wurde statt dessen in N_2 -Atmosphäre gerührt — 90 bis 180 Min. auf 130–135° erhitzt. Die bräunliche Lösung wurde von ungelösten Anteilen abfiltriert, mit 50 cm reinstem Benzol versetzt und mehrmals mit je 25 cm eiskalter 0.5 n HCl ausgezogen. Die salzsauren Lösungen wurden unter Eiskühlung sofort mit Soda-Lösung alkalisch gemacht und nach dem Sättigen mit Natriumchlorid erschöpfend ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde bei 1 Torr destilliert und je nach Versuchsbedingungen bis zu 80% Ausgangsbasis (vergl. die Tafel S. 353) wiedergewonnen. Die Identifizierung erfolgte durch Analyse bzw. Misch-Schmelzpunkt. Im Falle der Verwendung von 2-Diäthylaminomethyl-pyrrol konnte beim Aufarbeiten der Basenfraction in geringer Menge eine bei 1 Torr und 80–85° (Luftbad) übergehende, leicht flüssige Verbindung erhalten werden, die der Analyse nach 2.5-Bis-diäthylaminomethyl-pyrrol sein dürfte.

$C_{14}H_{22}N_3$ (237.2) Ber. C 70.90 H 11.34 N 17.72 Gef. C 69.95 H 10.84 N 16.81

Die benzolische, salzsauer ausgeschüttelte, den Neutralteil des Kondensationsproduktes enthaltende Lösung wurde i. Vak. eingeeengt (wobei mit Phenylacetamino-malonester als Kondensationspartner meist Abscheidung von Kristallen auftrat, s. u.) und der Rückstand destilliert. Nach einem Vorlauf in wechselnder Menge, der bei 90–100°/0.05 Torr übergang und sich als nicht umgesetzter Acylamino-malonester erwies (Analyse oder Misch-Schmelzpunkt), destillierte die Hauptmenge als honigartiges Öl; Ausb. bis zu 2.8 g. Die Analyse deutete auf das Vorliegen eines Gemisches von III und IV ($R' = H$) in wechselnder Menge.

$C_{11}H_{12}O_4N_2$ (236.1) Ber. C 55.93 H 5.12 N 11.86 (IV)

$C_{13}H_{18}O_5N_2$ (282.1) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.90 (III)

Gef. C 55.82 H 6.25 N 11.20

Zur Trennung wurde der Neutralteil in wenig Benzol gelöst und an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Das mit Petroläther und Petroläther-Benzol (10:1) entwickelte Chromatogramm ergab mehrere Fraktionen. Die Petroläther-Eluate hinterließen unwesentliche Mengen eines stark orange gefärbten Öles, das nicht weiter untersucht wurde.

Die Petroläther-Benzol- und Benzol-Eluate gaben nach dem Einengen ein zähes Öl in einer Menge von etwa 70% des Rohproduktes vor der chromatographischen Adsorption, welches bei 0.05 Torr zwischen 110 und 125° destillierte und allmählich erstarrte.

¹⁷⁾ Vergl. auch G. E. Bachman u. L. V. Heisey, J. Amer. chem. Soc. 68, 2496 [1946], sowie W. Herz, K. Dittmer u. S. Cristol, J. Amer. chem. Soc. 69, 1699 [1947].

Aus Äther + Petroläther ließ sich die Verbindung bei Tiefkühlung unter Verlust umkristallisieren und schmolz dann bei 92–93°. Im Gemisch mit der auf anderem Wege (s.u.) dargestellten Verbindung III ($R' = H$) vom Schmp. 95° trat keine Schmp.-Erniedrigung auf. Die Ehrlich-Reaktion war schon in der Kälte stark positiv.

$C_{13}H_{18}O_5N_2$ (282.1) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.90 Gef. C 55.42 H 6.51 N 9.81

Aus der Al_2O_3 -Säule konnte beim weiteren Eluieren mit Benzol, Äther und Methanol kein definiertes Produkt mehr isoliert werden. Beim Versuch, die erhaltenen Öle zu destillieren, trat Verharzung ein.

Die Umsetzung von Phenylacetamino-malonester mit 2-Dimethylamino-methyl- sowie 2-Diäthylaminomethyl-pyrrol erfolgte in der oben beschriebenen Weise. Das neutrale Reaktionsprodukt kristallisierte hier jedoch meist schon beim Einengen der Benzol-Lösung. In diesem Falle wurde die Mutterlauge nach Abtrennung der Kristalle an der 50fachen Menge Al_2O_3 chromatographiert, andernfalls der gesamte nach Abdestillieren des Benzols erhaltene ölige Rückstand.

Die abgechiedenen nadelförmigen Kristalle gingen bei 0.06 Torr und 130° (Luftbad) über; sie gaben erst beim Erwärmen bzw. nach dem Stehen mit alkohol. Kalilauge die Reaktion nach Ehrlich; Schmp. 124–125°. Nach der Analyse war das Lactam IV ($R' = CH_2 \cdot C_6H_5$) entstanden.

$C_{13}H_{18}O_4N_2$ (326.2) Ber. C 66.25 H 5.52 N 8.55 Gef. C 66.36 H 5.69 N 8.71

Das Chromatogramm zeigte mehrere Zonen. Auf eine das Lactam enthaltende (Petroläther-Eluat) folgte eine mit Petroläther nicht wandernde, mit Benzol eluierbare, gelb gefärbte Schicht, die eine bei 139–141° schmelzende Verbindung enthielt. Darauf folgte eine geringe Menge mit Benzol-Äther (10:1) und Äther eluierbare Verbindung und darauf eine stark orange gefärbte, nur mit Methanol-Äther (1:10) eluierbare Zone, die nicht weiter untersucht wurde. Neben unverändertem Ausgangsprodukt (Äther-Eluat), wurde aus den Benzol- und Benzol-Äther-Eluaten eine i. Hochvak. bei 135–145° (Luftbad) übergehende, kristallisierende Verbindung gewonnen, die nach dem Umlösen aus Aceton + Petroläther den Schmp. 141–143° zeigte, die Reaktion nach Ehrlich schon in der Kälte gab und den Diester III ($R' = CH_2 \cdot C_6H_5$) darstellt.

$C_{20}H_{24}O_5N_2$ (372.1) Ber. C 64.52 H 6.45 N 7.52 Gef. C 64.26 H 6.49 N 7.66

Aus den Mutterlaugen des Lactams konnte in sehr geringer Menge eine Verbindung gewonnen werden, die i. Hochvak. zwischen 130 und 140° übergeht. Aus Äther + Petroläther derbe, runde Kristalle vom Schmp. 105–107°. Im Gemisch mit dem Lactam IV trat eine starke Schmp.-Erniedrigung auf (Misch-Schmp. 85–96°).

Kondensation des Diäthylaminomethyl-phenylacetamino-malonesters (V, $R = C_2H_5$, $R' = CH_2 \cdot C_6H_5$) mit Pyrrol: 3.8 g (0.01 Mol) Esterbase wurden in 12 ccm absol. Xylol gelöst, mit 2.0 ccm Pyrrol (0.03 Mol) und 150 mg Natriumhydroxyd versetzt und im Stickstoffstrom 3½ Stdn. auf 140° (Bad) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ccm Benzol versetzt, vom geringen Rückstand abfiltriert und das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Öl bei 0.07 Torr destilliert. Nach einem geringen Verlauf destillierten zwischen 130 und 140° 1.5 g eines zähen, gelblichen, in der Kälte erstarrenden Öles. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther schmolz die Verbindung scharf bei 122–123°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Lactam IV ($R' = CH_2 \cdot C_6H_5$) vom Schmp. 124° lag bei 122–124°.

$C_{18}H_{18}O_4N_2$ (326.1) Ber. C 66.25 H 5.52 N 8.55 Gef. C 66.38 H 5.70 N 8.66

Ein Kontrollversuch über die Einwirkung von Formamino-malonester auf Pyrrol wurde mit 4.06 g Ester und 1.40 ccm Pyrrol (je 0.02 Mol) in Xylol (20 ccm) unter Zusatz von 150 mg gepulvertem Natriumhydroxyd durchgeführt. Nach 4stdg. Erhitzen auf 130° wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Neben sehr geringen Mengen verharzter Produkte wurde der eingesetzte Formamino-malonester (Misch-Schmp. 49 bis 52°) in einer Ausbeute von 90% wieder gewonnen.

Kondensation von Piperidinomethyl-formamino-malonester (V, $R = C_6H_{10}N$, $R' = H$) mit Pyrrol: 3.23 g (0.01 Mol) V ($R = C_6H_{10}N$, $R' = H$) wurden mit 0.7 ccm (0.01 Mol) frisch dest. Pyrrol in 8 ccm trockenem Xylol unter Zusatz von 150 mg gepul-

vertem Natriumhydroxyd 5 Stdn. unter Durchleiten von trockenem Stickstoff auf 135° erhitzt, wobei dafür gesorgt wurde, daß das im Verlauf der Reaktion entstehende Piperidin abdestillieren konnte. Das mit übergehende Xylol wurde von Zeit zu Zeit ersetzt. Die in der oben beschriebenen Weise durchgeführte Aufarbeitung gab 500 mg einer basischen, bei 100°/15 Torr übergehenden Verbindung, die erstarrte und dann bei 68–70° schmolz. Mit synthet. 2-Piperidinomethyl-pyrrol trat keine Schmp.-Erniedrigung ein.

$C_{10}H_{16}N_2$ (164.2) Ber. C 73.12 H 9.82 N 17.06 Gef. C 73.61 H 9.88 N 17.00

Bei 120° folgte noch ein kleiner basischer Nachlauf, der nach dem Erstarren den Schmp. 77–79° zeigte, der geringen Menge wegen jedoch nicht weiter untersucht wurde. Bei der Destillation des nach der Basen-Abtrennung erhaltenen Neutralteiles wurden 1.0 g Formamino-malonester (Schmp. und Misch-Schmp. 48–51°) gewonnen. Zwischen 110 und 175° (Luftbad) gingen bei 0.05 Torr weitere 700 mg eines dicken, gelben, allmählich erstarrenden Öles über, welches schon in der Kälte starke Reaktion nach Ehrlich gab. Aus Äther + Petroläther unter Tiefkühlung umgelöst, schmolz die Verbindung zwischen 80 und 90°, gab jedoch mit III ($R'=H$) keine Schmp.-Erniedrigung.

Die Umsetzung von Diäthylaminomethyl-formamino-malonester (V, $R=C_2H_5$, $R'=H$) mit Pyrrol erfolgte in derselben Weise. Bei 1½ stdg. Erhitzen auf 130° wurden aus 6.05 g V ($R=C_2H_5$, $R'=H$) (0.03 Mol) und 3.0 ccm (0.06 Mol) Pyrrol 1.1 g 2-Diäthylaminomethyl-pyrrol vom Sdp._{0.02} 50–60° (Luftbad) erhalten.

$C_9H_{16}N_2$ (152.1) Ber. C 71.01 H 10.60 N 18.39 Gef. C 71.00 H 10.64 N 18.13

Aus dem Neutralteil wurde bei 0.03 Torr in der Hauptmenge Formamino-malonester erhalten (Misch-Schmp.). Zwischen 115 und 125° gingen etwa 100 mg eines erstarrenden Öles über, das der Analyse nach ein Gemisch von III und IV ($R'=H$) sein dürfte.

$C_{18}H_{18}O_5N_2$ (282.1) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.92 Gef. C 54.71 H 6.33 N 9.74

Ausdehnung der Erhitzungsdauer eines analogen Kondensationsversuches von je 0.01 Mol V ($R=C_2H_5$, $R'=H$) und Pyrrol führte außer zu Formamino-malonester zu einem Neutralprodukt (400 mg) vom Schmp. 86–89° (Äther + Petroläther), das bei 120°/0.06 Torr übergang, in der Kälte die Reaktion nach Ehrlich gab und sich nach dem Misch-Schmp. als III ($R'=H$) erwies. Aus der Basenfraktion konnten 450 mg 2-Diäthylaminomethyl-pyrrol erhalten werden.

Stabilitätsversuch mit Diäthylaminomethyl-phenylacetamino-malonester (V, $R=C_2H_5$, $R'=CH_2\cdot C_6H_5$): 1.02 g der Base wurden in 25 ccm absol. Xylol mit 300 mg Natriumamid 4½ Stdn. unter den Bedingungen der Kondensationsreaktion auf 135° erhitzt. Zu Beginn des Erhitzens trat Geruch nach Amin auf. Die schwach gefärbte Xylol-Lösung wurde noch warm vom geringen Rückstand abfiltriert und der Verdampfungs-Rückstand des Xylols i. Vak. bei 0.06 Torr destilliert. Zwischen 120 und 130° (Luftbad) gingen 750 mg einer farblosen, nach dem Erstarren bei 48° schmelzenden Verbindung über, die sich nach dem Misch-Schmp. 48–52° als Ausgangsmaterial erwies. Ein analoger Versuch ohne Zusatz von Natriumamid ergab 950 mg unverändertes Ausgangsprodukt vom Schmp. 48–51°. In derselben Weise wurde 1.0 g V ($R=C_2H_5$, $R'=CH_2\cdot C_6H_5$) unter Zusatz von 100 mg Natriumamid in Xylol erhitzt. Die filtrierte Xylol-Lösung wurde jedoch entsprechend der Aufarbeitung der Kondensationsversuche mehrmals mit eiskalter 0.5 n HCl ausgezogen. Die salzsauen Lösungen wurden unter Kühlung sofort mit 5-proz. Soda-Lösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Aus der äther. Lösung wurden 700 mg V ($R=C_2H_5$, $R'=CH_2\cdot C_6H_5$) vom Schmp. 48–50° (Petroläther) zurückgewonnen. Die salzsauer ausgeschüttelte Benzol-Lösung ergab nach Vertreiben des Benzols i. Vak. und Destillation des Rückstandes bei 0.05 Torr 160 mg eines bei 120° übergehenden, farblos erstarrenden Öls, das sich als Phenylacetamino-malonester (Schmp. 64–66°, Misch-Schmp. 56–66°) erwies.

Darstellung des Diesters III ($R'=H$) in Alkohol: 1.228 g Natrium wurden unter Stickstoff in 40 ccm absol. Alkohol gelöst und bei Zimmertemperatur 10.85 g (1 Mol) Formamino-malonester, gelöst in 20 ccm absol. Alkohol eingerührt. Nach 30 Min.

wurden 6.65 g (1 Mol) 2-Dimethylaminomethyl-pyrrol (I, $R = CH_3$) in 20 ccm absol. Alkohol zugetropft, auf 0° gekühlt und allmählich 4.0 ccm (1 Mol) Methyljodid in 20 ccm absol. Alkohol zugefügt. Nach Stehen über Nacht wurde vom Niederschlag (5.2 g) abfiltriert, dieser mit absol. Alkohol und Äther gewaschen und das Filtrat unter Stickstoff i. Vak. bei tiefer Temperatur eingengt. Der ölige Rückstand wurde in 100 ccm Chloroform aufgenommen, mehrmals mit Wasser, 0.5 n HCl und anschließend mit 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurde bei tiefer Temperatur eingengt. Der ölige Rückstand (9.0 g) kristallisierte beim Anreiben in derben Würfeln vom Schmp. 89–92°. Aus Äther + Petroläther umgelöst, schmolz der Diester III ($R' = H$) bei 95–97°. Eine Probe wurde i. Hochvak. destilliert; unter 0.05 Torr ging zwischen 110 und 125° ein gelbliches, zähes Öl über, das nach dem Anreiben kristallisierte, den Schmp. 93–95° hatte und mit der nicht dest. Hauptmenge keine Schmp.-Erniedrigung ergab.

$C_{13}H_{18}O_5N_2$ (282.1) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.92 Gef. C 55.34 H 6.43 N 9.77

Hydrolyse der Esterbase V ($R = C_2H_5$, $R' = C_6H_5 \cdot CH_2$): 1.0 g Diäthylaminomethyl-phenylacetamino-malonester wurden mit 5 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt, wobei die Salzsäure hin und wieder ergänzt wurde. Schließlich wurde in 25 ccm Wasser aufgenommen, zur Entfernung von Phenylessigsäure mit Äther ausgeschüttelt und die wäßr. Lösung zur Trockne eingengt. Der ölige Rückstand wurde mit absol. Alkohol versetzt und einige Tage stehengelassen. Nach Zusatz von etwas absol. Äther schieden sich bei 0° mikroskopische, stark hygroscopische Prismen ab, die bei 122–125° schmolzen und das Dihydrochlorid des α -Amino- β -diäthylamino-propionsäureäthylesters darstellten.

$C_9H_{20}O_2N_2 \cdot 2HCl$ (261.1) Ber. Cl 27.20 N 10.72 Gef. Cl 27.00 N 10.89

53. Sigurd Olsen und Carl Rutland: Über die Umsetzung von Formaldehyd mit Buten-(1)-thiol-(4) und Δ^3 -Dihydrothiopyran*). Neue Wege zur Synthese von Thiopyran-Verbindungen

[Universitetets Kjemiske Institutt, Blindern-Oslo, Norwegen]

(Eingegangen am 10. Oktober 1952)

Olefin-mercaptane und -thioäther sind in Eisessig-Schwefelsäure dem Glykolaufbau durch Formaldehyd zugänglich. Diese neuen Reaktionen wurden benutzt zur Darstellung von 4-Acetoxy-tetrahydrothiopyran und einer Substanz, der wahrscheinlich die Formel eines 4-Acetoxy-3-acetoxymethyl-tetrahydrothiopyrans zukommt. Mit dieser Verbindung wurde eine Reaktionsfolge durchgeführt, bei der vermutlich die 4-Oxy-tetrahydrothiopyranyl-(3)-essigsäure bzw. deren Lacton entsteht. Zur Darstellung von Δ^3 -Dihydrothiopyran werden zwei neue Wege angegeben.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden zwei Zielsetzungen verfolgt: Nachdem die Reaktionsfähigkeit von Formaldehyd gegenüber Olefin-alkoholen und -äthern allgemein bewiesen worden ist¹), sollte nun festgestellt werden, ob auch ungesättigte Mercaptane und Thioäther einem Aufbau durch Formaldehyd in saurem Medium zugänglich sind. Zutreffendenfalls wollten wir ver-

*) XIV. Mitteil. über Formaldehyd-Olefin-Reaktionen; XIII. Mitteil.: Acta chem. scand. 6, 859 [1952].

¹) S. Olsen u. Mitarbb., Z. Naturforsch. 1, 448, 676 [1946], 3b, 314 [1948]; Acta chem. scand. 4, 462, 901, 993 [1950], 5, 1326, 1339 [1951], 6, 641, 859 [1952].