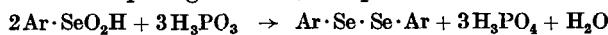


seleniden reduziert, jedoch auch bei der Umsetzung von 2 Moll. der Seleninsäure mit 3 Moll. Phosphoriger Säure, entsprechend



niemals quantitativ.

So wurden aus je 2 mMol Benzolseleninsäure (0.38 g) bzw. 4-Nitro-benzol-seleninsäure-(1) (0.47 g) in salzaurem Medium (50 ccm, p_{H} 0.78) nach 2 stdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad 0.13 g Diphenyl-diselenid (Ausb. 41.5%, Schmp. 60–62°, aus Methanol gelbliche Nadelchen vom Schmp. 61–62°) bzw. 0.17 g Bis-[4-nitro-phenyl]-diselenid (Ausb. 42.1%, Schmp. 179–182°, aus Benzol gelbliche Mikrokristalle vom Schmp. 181–182°) neben dem unveränderten Anteil der Seleninsäuren erhalten. Auch bei Einwirkung der doppelten Menge Phosphoriger Säure (6 mMol) steigt die Ausbeute an Diseleniden unter denselben Reaktionsbedingungen nicht wesentlich.

Wir danken der Rockefeller Foundation in New York für die sachliche Unterstützung dieser Untersuchung.

Beschreibung der Versuche

Über die verwendeten Seleninsäuren sowie die gebildeten Selenensäuren vergl. die I. Mitteil. I. c.²).

Bei den Reduktionsversuchen wurden die feinst gepulverten Seleninsäuren in die mit Salzsäure oder Schwefelsäure versetzten wäßrigen Lösungen von Natriumhypophosphit-monohydrat (p. a.) bzw. Phosphoriger Säure (p. a.) von kontrolliertem Reinheitsgrad unter kräftigem Umschütteln eingetragen. Nach Beendigung der Umsetzung, während der man häufig umschüttelte, wurden die Reaktionsprodukte abfiltriert, gründlich mit Eiswasser ausgewaschen, dann zur Entfernung der unverbrauchten Anteile der Seleninsäuren mehrmals mit einer 5-proz. Lösung von Natriumhydrogencarbonat, in der die Selenensäuren unlöslich sind, ausgezogen und nach Auswaschen mit Wasser im Vak.-Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Rohausbeute). Aus der Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurden die Seleninsäuren durch Ansäuern mit verd. Salpetersäure unverändert zurückgewonnen. Die Selenensäuren, Seleninsäuren und Diselenide wurden nach dem Umkristallisieren jeweils durch den Misch-Schmp. mit authentischen Präparaten identifiziert.

286. Jan Thesing, Hermann Zieg und Hans Mayer: Mannich-Basen als Zwischenprodukte bei der Umsetzung von CH-aciden Verbindungen mit Formaldehyd und primären oder sekundären aromatischen Aminen zu kernsubstituierten Arylaminen

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]

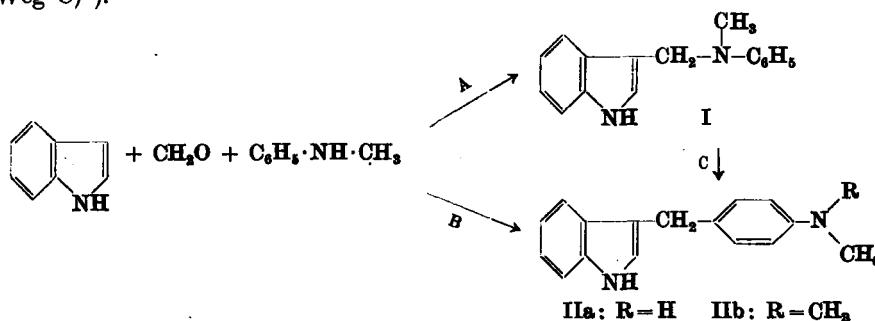
(Eingegangen am 30. September 1955)

Es wird nachgewiesen, daß bei den im sauren Medium zu *p*-substituierten Anilinen führenden Umsetzungen von Indol, Antipyrin bzw. β -Naphthol mit Formaldehyd und Anilin oder Methylanilin zunächst die entspr. Mannich-Basen entstehen, die dann unter dem Einfluß der Säure mit dem eingesetzten aromatischen Amin zu *p*-substituierten Anilinen reagieren.

Die Kondensation von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin führt in Eisessig nicht zu der zu erwartenden Mannich-Base Methyl-phenyl-skatylamin (I), sondern zum isomeren *N*-Methyl-*p*-skatyl-anilin (IIa)¹). Die Frage

¹⁾ J. Thesing, H. Mayer u. S. Klüssendorf, Chem. Ber. 87, 901 [1954].

nach dem Ablauf der zu IIa führenden Kondensation hatten wir so beantwortet, daß zuerst aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin die Mannich-Base I entsteht (Weg A), die dann das eingesetzte aromatische Amin zu IIa alkaliert (Weg C)²).



Wir hatten diese Ansicht, daß I Zwischenprodukt bei der Bildung von IIa ist, durch die folgenden Beobachtungen gestützt:

1. Die Mannich-Base I geht unter den Bedingungen der Bildung von IIa aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin, also bei der Einwirkung von Eisessig bei Zimmertemperatur, in IIa über. Die Ausbeuten an IIa sind auf beiden Darstellungswege B und C praktisch gleich; sie zeigen weiterhin die gleiche Abhängigkeit vom Überschuß an Methylanilin, der bei der Bildung von IIa im Reaktionsgemisch vorhanden ist²).
2. Bei der Abwesenheit von Säuren, also in einem Medium, in dem I beständig ist (Methanol oder Äthanol), erhält man aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin in praktisch quantitativer Ausbeute die Mannich-Base I²).
3. Das nicht zur Bildung eines I analogen Zwischenprodukts befähigte Dimethylanilin reagiert unter den gleichen Bedingungen wie Methylanilin nicht zu einem IIa analogen Kondensationsprodukt (IIb)¹.

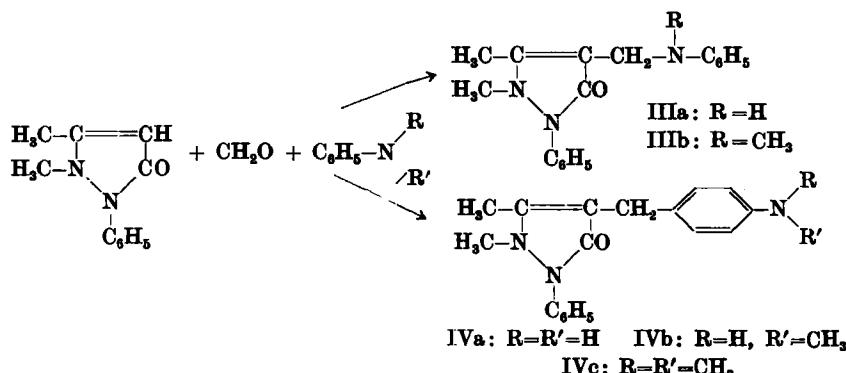
Analoge Verhältnisse, wie wir sie bei der Umsetzung von Indol mit Formaldehyd und Methylanilin gefunden hatten, sind nun kürzlich auch bei der Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und Anilin bzw. Methylanilin von K. Bodendorf und H. Raaf³) festgestellt worden. Diese Autoren erhielten bei 2tägigem Aufbewahren einer salzauren wäßrigen Lösung der genannten Reaktionskomponenten bei Zimmertemperatur die *p*-substituierten Aniline IVa und IVb. Sie haben dann weiterhin durch 2tägiges Erhitzen von Antipyrin mit Formaldehyd und Dimethylanilin auf 100° das Kondensationsprodukt IVc erhalten. Bodendorf und Raaf schließen aus diesem Ergebnis, daß die Bildung der *p*-substituierten Aniline IVa und IVb nicht über die Mannich-Basen IIIa und IIIb zu verlaufen braucht und glauben einen „gewissen Widerspruch“ zu unserer eingangs dargelegten Auffassung über den Ablauf einer analogen Umsetzung des Indols gefunden zu haben.

Wir können uns dieser Ansicht nicht anschließen. Da die Kondensationsversuche mit Anilin und Methylanilin bei Zimmertemperatur, der Versuch mit Dimethylanilin dagegen bei 100° durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse dieser Versuche nicht ohne weiteres vergleichbar. Wie wir festgestellt haben,

²⁾ J. Thesing u. H. Mayer, Chem. Ber. 87, 1084 [1954].

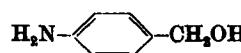
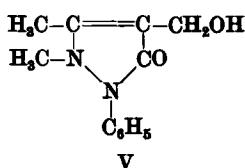
³⁾ Liebigs Ann. Chem. 592, 26 [1955].

reagiert Dimethylanilin in salzsaurer, wäßrig-alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur nicht mit Formaldehyd und Antipyrin zu IVc, sondern wir erhielten neben unverändertem Dimethylanilin Methylen-bis-anti-



pyrin; d. h. unter Bedingungen, unter denen die zur Bildung von Mannich-Basen befähigten aromatischen Amine bereits *p*-substituierte Aniline liefern, geht das an sich reaktionsfähigere Dimethylanilin eine analoge Kondensation nicht ein. Dies ist schon ein deutlicher Hinweis, daß die Mannich-Basen IIIa und IIIb Zwischenprodukte bei der Bildung von IVa und IVb aus Antipyrin, Formaldehyd und dem primären oder sekundären aromatischen Amin sein müssen.

Bodendorf und Raaf haben außerdem 4-Oxymethyl-antipyrin (V) mit Anilin bei Gegenwart von 1 Äquiv. Salzsäure umgesetzt und nach 2-tägigem Stehenlassen in etwa gleich großer Ausbeute IVa bekommen, wie bei der Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und Anilin. Auch dieses Ergebnis ist u. E. für die Deutung des Ablaufs der Umsetzung von Antipyrin mit Formaldehyd und Anilin bedeutungslos; bekanntlich erleidet V^{3,4)} im sauren Medium leicht eine Aldolspaltung zu Antipyrin und Formaldehyd, die natürlich dann mit Anilin zu IVa reagieren können. Analoge Überlegungen



VI

gelten wahrscheinlich⁵⁾ auch für den von Bodendorf und Raaf durchgeföhrten analogen Kondensationsversuch von VI mit Antipyrin zu IVa. Eine Aussage, ob die Oxy-

⁴⁾ K. Bodendorf u. G. Koralewsky, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 271, 101 [1933].

⁵⁾ Über eine Aldolspaltung von VI zu Anilin und Formaldehyd fanden wir keine Literaturangaben. G. R. Clemo u. J. M. Smith, J. chem. Soc. [London] 1928, 2425, haben jedoch bei der elektrolytischen Reduktion von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in 20-proz. Schwefelsäure an Bleielektroden 4,4'-Bis-dimethylamino-diphenylmethan erhalten, das aus 2 Moll. *p*-Dimethylamino-benzylalkohol unter Abspaltung von Formaldehyd entstanden sein dürfte. Es erscheint daher sehr wahrscheinlich, daß auch VI eine Aldolspaltung zu Formaldehyd und Anilin erleiden kann.

methyl-Verbindungen V oder VI wirklich als Zwischenprodukte bei der Bildung von IVa anzusehen sind, ließe sich allenfalls einem Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten entnehmen.

Wie wir nun weiter gefunden haben, kann man die Mannich-Base IIIa „abfangen“, wenn man z. B. dem Reaktionsgemisch aus 1 Mol. Antipyrin, 1 Mol. Formaldehyd und $\frac{1}{4}$ Mol. Anilin in salzsaurer, wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur 1 Mol. Dimethylanilin zusetzt. Man erhält hierbei etwa 0.6 Mol. des *p*-substituierten Dimethylanilins IVc; das Dimethylanilin ist also bei Anwesenheit von Anilin schon unter diesen milden Bedingungen befähigt, eine Kondensation zu IVc einzugehen. Diese Kondensation kann nur so verlaufen, daß aus Antipyrin, Formaldehyd und Anilin zuerst die Mannich-Base IIIa entsteht, die dann unter Anilinabspaltung das Dimethylanilin zu IVc alkyliert. Das freiwerdende Anilin kann dann wieder mit Antipyrin und Formaldehyd zu IIIa reagieren, man braucht deshalb weniger als 1 Mol. des primären Amins.

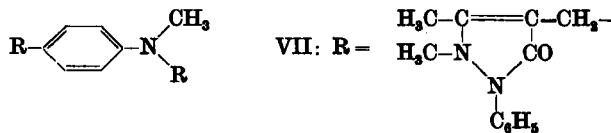
Endlich gelang es uns, die Mannich-Base IIIa auch in Substanz aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Man kann nämlich aus einer, nach den Angaben von Bodendorf und Raaf hergestellten salzsauren Lösung, die Antipyrin, Formaldehyd und Anilin enthält, leicht die Mannich-Base IIIa abtrennen, wenn man nicht wie Bodendorf und Raaf nach 2 Tagen, sondern nach 5–10 Minuten aufarbeitet. Aus dem nach dieser Zeit gewonnenen Basengemisch (Rohausbeute: 60 % d.Th., bez. auf IIIa) konnten durch Umkristallisieren über 20 % d.Th. fast reiner Mannich-Base IIIa erhalten werden, während man nach 2 Tagen in etwa 60-proz. Ausbeute das *p*-substituierte Anilin IVa erhält. Da sich, wie Bodendorf und Raaf fanden, IIIa unter den Versuchsbedingungen weiter in IVa umwandelt, ist hiermit bewiesen, daß IIIa als Zwischenprodukt bei der Bildung von IVa aus Antipyrin, Formaldehyd und Anilin auftritt.

Bei der Darstellung der Mannich-Base IIIb durch Erhitzen von Antipyrin, Paraformaldehyd und Methylanilin auf 120° nach Bodendorf und Raaf erhielten wir neben IIIb noch eine von diesen Autoren nicht beschriebene Base vom Schmp. 163°. Diese Substanz ist nach dem Ergebnis der Analyse aus 2 Moll. Antipyrin, 2 Moll. Formaldehyd und 1 Mol. Methylanilin unter Abspaltung von 2 Moll. Wasser entstanden. Da wir die gleiche Verbindung auch aus IVb, Formaldehyd und Antipyrin erhalten konnten, muß in dieser Base ein Antipyryl-methyl-Rest in *p*-Stellung zur Aminogruppe des Methylanilins stehen. Die Lage des anderen Antipyryl-methyl-Restes ergibt sich daraus, daß die Base vom Schmp. 163° im IR-Spektrum⁶⁾ keine NH-Valenzschwingung bei 3 μ und bei der Zerewitinoff-Bestimmung keinen aktiven Wasserstoff zeigt; dieser Rest haftet demnach an der Aminogruppe des Methylanilins, die Base vom Schmp. 163° hat also die Konstitution VII.

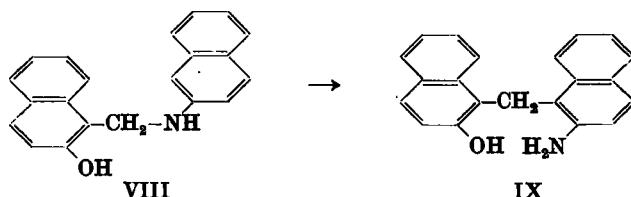
Man ersieht aus diesem Versuchsergebnis, daß die Bildung *p*-substituierter Aniline bei den zur Diskussion stehenden Umsetzungen nicht nur unter dem

⁶⁾ Für die freundliche Aufnahme des in CS₂ gemessenen IR-Spektrums sind wir Hrn. Prof. Dr. K. H. Hellwege und Hrn. Dipl.-Phys. H. A. Häfele vom Institut für Technische Physik der Technischen Hochschule Darmstadt sehr zu Dank verpflichtet.

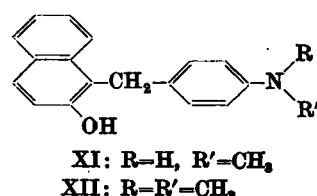
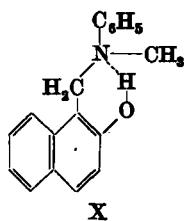
Einfluß von Säure, sondern auch beim Erhitzen erfolgen kann. Eine analoge Beobachtung haben bereits R. S. Corley und E. R. Blout⁷⁾ gemacht, die beim Erhitzen von β -Naphthol mit Formaldehyd und β -Naphthylamin 2-



Amino-2'-oxy-[di- α -naphthyl-methan] (IX) erhielten. Da sie die gleiche Substanz auch beim Erhitzen der entspr. Mannich-Base VIII gewinnen konnten, vermuteten sie, daß die Bildung von IX aus β -Naphthol, Formaldehyd und β -Naphthylamin über die Mannich-Base VIII verläuft, was dem hier von uns bewiesenen Reaktionsverlauf entspricht.



Völlig analoge Verhältnisse beobachtet man auch bei der Umsetzung von anderen Phenolen mit Formaldehyd und primären oder sekundären aromatischen Aminen bei Zimmertemperatur in saurem Medium. Wir haben als Beispiel für eine derartige Kondensation die Umsetzung von β -Naphthol mit Formaldehyd und Methylanilin untersucht. Diese Komponenten reagieren in Alkohol bei Zimmertemperatur in ausgezeichneter Ausbeute zu einer Base der Zusammensetzung $C_{18}H_{17}ON$ vom Schmp. 87–88°, die nach dem Ergebnis der Zerewitinoff-Bestimmung nur 1 aktives H-Atom enthält und die demnach die echte Mannich-Base X sein muß⁸⁾. Führt man die gleiche Umsetzung in Eisessig durch, so erhält man eine Base vom Schmp. 168–169°, die 2 aktive H-Atome besitzt und die demnach das *p*-substituierte⁹⁾ Anilin XI sein dürfte. Auch XI kann wiederum aus der Mannich-Base X durch Einwirkung von Säure erhalten werden.



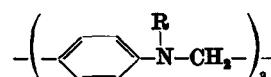
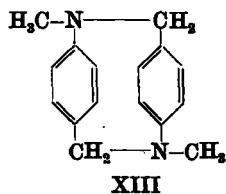
⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 69, 761 [1947].

⁸⁾ In analoger Weise hat K. Rosenbusch, Leder 6, 58 [1955], aus einer Reihe von Phenolen, Formaldehyd und Anilin die entsprechenden Mannich-Basen gewinnen können.

⁹⁾ Die Substitution in *p*-Stellung ist nicht streng bewiesen, sie folgt jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit aus den in l. c.¹⁾ sowie in l. c.²⁾ untersuchten Analogien.

Eine Substanz der Struktur XI ist bereits von P. Friedländer¹⁰⁾ beschrieben worden, der sie aus „Anhydro-methylamido-benzylalkohol“ und β -Naphthol in saurer Lösung dargestellt hat. Die nach den Angaben von Friedländer gewonnene Verbindung erwies sich mit der aus β -Naphthol, Formaldehyd und Methylanilin in Eisessig hergestellten Substanz identisch; entgegen den Angaben von Friedländer, der einen Schmp. von 142° für XI angibt, fanden wir jedoch Schmp. 168–169° für die nach den beiden Methoden dargestellte Substanz.

Die von Friedländer¹¹⁾ vorgeschlagene Struktur XIII für den aus Methylanilin und Formaldehyd in wäßrig-salzsaurer Lösung erhältlichen „Anhydro-methylamido-benzylalkohol“ ist sterisch unmöglich; derartige Anhydro-alkylamino-benzylalkohole sind sehr wahrscheinlich¹²⁾ cyclische Trimere der allgemeinen Formel XIV. Die Umsetzung von β -Naphthol mit einem solchen Aminobenzyl-aryl-amin, das man als Mannich-Base aus einem aromatischen Amin als CH-acider Komponente, Formaldehyd und aromatischem Amin als basischer Komponente auffassen kann, zum *p*-substituierten Methylanilin XI entspricht völlig der zu XI führenden Umsetzung der Mannich-Base X mit Methylanilin im sauren Medium.



Wie wir weiter fanden, läßt sich auch β -Naphthol unter den gleichen Bedingungen nicht mit Formaldehyd und Dimethylanilin zum *p*-substituierten Dimethylanilin XII kondensieren. Dagegen gelang die gleiche Kondensation zu XII, wenn wir die 0.1 molare Menge Methylanilin zusetzen. Auch diese Umsetzung kann nur so ablaufen, daß zuerst aus β -Naphthol, Formaldehyd und Methylanilin die Mannich-Base X entsteht, die dann das Dimethylanilin zu XII alkyliert¹³⁾.

Analoge Versuche haben wir schließlich mit Indol durchgeführt: Auch hier mißlingt eine Kondensation des Heterocyclus mit Formaldehyd und Dimethylanilin zu IIb unter den Bedingungen, unter denen mit Methylanilin IIa erhalten wird¹⁾. Bei Anwesenheit der 0.1 molaren Menge Methylanilin erhält man IIb hingegen in 60-proz. Rohausbeute.

Alle diese Versuche beweisen eindeutig, daß die zu *p*-substituierten Anilinen führenden Umsetzungen von Antipyrin, β -Naphthol oder Indol mit Formaldehyd und Anilin bzw. Methylanilin über echte Mannich-Basen verlaufen, die dann in einem weiteren Reaktionsschritt das eingesetzte aromatische Amin am Kern alkylieren. Berücksichtigt man nun noch, daß bei der Mannich-Reaktion

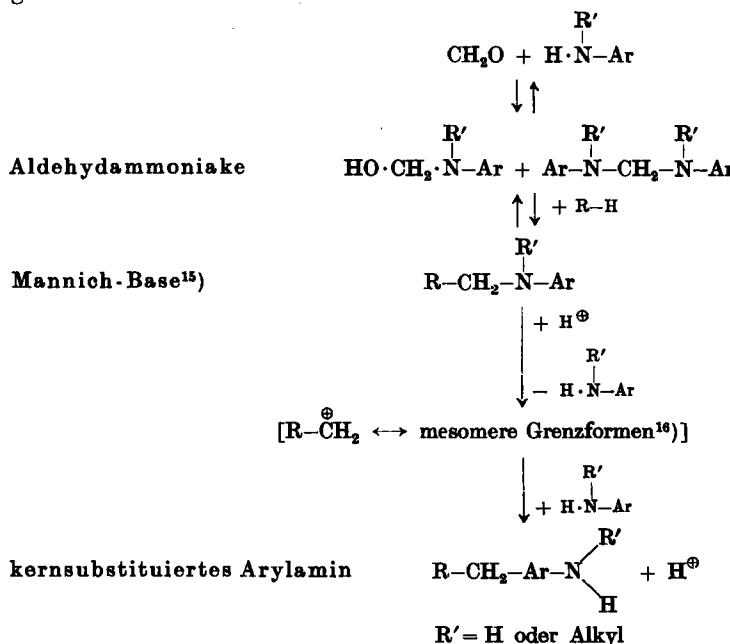
¹⁰⁾ Mh. Chem. 23, 998 [1902].

¹¹⁾ Mh. Chem. 23, 973 [1902].

¹²⁾ W. S. Young u. E. C. Wagner, J. Amer. chem. Soc. 59, 854 [1937]; s. a. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 19, 1869 [1954].

¹³⁾ Die Bildung von XII durch Erhitzen von β -Naphthol mit Paraformaldehyd und Dimethylanilin unter Zusatz einiger Tropfen Piperidin in Toluol nach Amer. Pat. 2375168 vom 1. 5. 1945 (C. 1945 II, 913) verläuft wahrscheinlich in analoger Weise; d. h. es entsteht zuerst die Mannich-Base, die dann unter Piperidin-Abspaltung das Dimethylanilin zu XII alkyliert.

zuerst zwischen dem Formaldehyd (oder einer anderen Aldehyd-Komponente) und dem als basischer Komponente fungierenden Amin die C—N-Bindung geknüpft wird^{2, 14)}, so ergibt sich für den Ablauf der Umsetzung zwischen CH-acider Verbindung, Formaldehyd und primärem oder sekundärem aromatischen Amin im sauren Milieu zum kernsubstituierten Arylamin das folgende allgemeine Schema:



Dieses Schema steht im Einklang mit den Vorstellungen, die man über den Verlauf der Bildung von Diamino-diarylmethan-Derivaten aus primären oder sekundären Arylaminen und Formaldehyd¹⁷⁾ sowie über den Ablauf von durch Ammoniak, primären oder sekundären Aminen katalysierten Aldolkondensationen¹⁸⁾ hat.

Beschreibung der Versuche¹⁹⁾

Antipyrin-Derivate

4-Anilinomethyl-antipyrin (IIIa): Man gab zu einer Lösung von 6.25 g (0.033 Mol) Antipyrin und 0.026 Mol 35-proz. Formalin-Lösung in 15 ccm Wasser die Lösung von 2.35 g (0.025 Mol) Anilin in 12.5 ccm 2*n*HCl und bewahrte das Ganze 9 Min.

¹⁴⁾ E. R. Alexander u. E. J. Underhill, J. Amer. chem. Soc. 71, 4014 [1949]; S. V. Liebermann u. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 14, 1001 [1949].

¹⁵⁾ Über den Mechanismus der Bildung von Mannich-Basen vergl. l. c.¹⁴).

¹⁶⁾ Eine Formulierung derartiger mesomerer alkylierender Kationen findet sich z. B. l. c.²) und l. c.³). ¹⁷⁾ Vergl. E. C. Wagner, l. c.¹²).

¹⁸⁾ Lit. und Diskussion bei W. Langenbeck, „Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten“ (Springer-Verlag 1949), S. 23f.

¹⁹⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

bei 25° im Thermostaten auf. Dann überführte man das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter und schüttelte es mit 3 mal 15 ccm Chloroform aus. Aus der wässr. Schicht fiel bei Zugabe von 15 ccm 2 n Ammoniak ein weißer, schmieriger Niederschlag, der beim Kühlen und Reiben mit dem Glasstab kristallisierte; Ausb. 4.46 g (60.3% d.Th.) vom Schmp. 110–115°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Aceton erhielten wir daraus 1.86 g (22.3% d.Th.) fast reiner Base IIIa vom Schmp. 127–131°, keine Schmp.-Erniedrigung mit authentischem²⁰⁾ IIIa vom Schmp. 142–143°. Durch weiteres Umkristallisieren aus Aceton sowie aus Methanol erhielten wir die Base rein mit dem Schmp. 140 bis 141°. Weder diese Base noch ihr nach Bodendorf und Raaf²¹⁾ dargestelltes Acetyl-Derivat vom Schmp. 127–128° (Lit.-Schmp. 128–130°) gaben mit authentischen²⁰⁾ Präparaten Schmp.-Erniedrigungen.

Wie aus Tafel 1, in der die Ergebnisse gleicher Ansätze mit anderer Versuchsdauer wiedergegeben sind, hervorgeht, ist das *p*-substituierte Anilin IVa erst nach etwa 10 Min. Versuchsdauer nachweisbar. Weiterhin lassen sich die beobachteten Rohschm. sowie die durchgeföhrten Proben auf Anwesenheit von primärem aromatischem Amin²⁰⁾ mit den jeweils erhaltenen Rohbasen so deuten, daß bei einer Versuchsdauer von 5–10 Min. im wesentlichen die Mannich-Base IIIa im Reaktionsgemisch vorliegt. Dann (Versuchsdauer 10 Min. bis 6 Std.) isoliert man ein tiefer schmelzendes Gemisch von Mannich-Base IIIa und *p*-substituiertem Anilin IVa, während nach 24 und besonders nach 48 stdg. Versuchsdauer das schon ziemlich reine *p*-substituierte Anilin IVa erhalten wird.

Tafel 1. Rohausbeuten und Rohschmelzpunkte der basischen Reaktionsprodukte aus Antipyrin, Formaldehyd und Anilin in Abhängigkeit von der Versuchsdauer

Versuchsdauer	Ausb. Rohbase in % d.Th.	Schmp. Rohbase	Probe auf primäres aromat. Amin ²⁰⁾
2.5 Min.	54	95–106°	–
5 „	57.2	107–110°	–
7.5 „	53.5	110–113°	–
9 „	60.3	110–115°	–
10 „	51.8	110–115°	schwache Rötung
30 „	51.2	99–111°	+
1 Stde.	49.3	93–104°	+
1.5 Std.	41.1	87–99°	+
2.5 „	44.2	84–107°	+
4.5 „	42.0	105–116°	+
6 „	44.2	109–118°	+
24 „	52.9	130–134°	+
48 „	60.6	131–135°	+

N.4-Bis-[antipyryl-(4)-methyl]-anilin (VII)

a) Aus Antipyrin, Formaldehyd und Methylanilin: Ein Gemisch aus 4.75 g (0.025 Mol) Antipyrin, 2.7 g (0.025 Mol) Methylanilin und 1.0 g (0.033 Mol) Para-formaldehyd wurde 30 Min. auf 120° (Badtemperatur) erhitzt, das Reaktionsprodukt mit 5 ccm absol. Äther angewieben und die erhaltenen Kristalle (5.25 g vom Schmp. 75 bis 85°) abgesaugt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Essigester erhielten wir hieraus 0.44 g farbloser Blättchen vom Schmp. 158–159°; eine nochmalige Umkristallisation aus Alkohol lieferte die reine Base VII mit dem konstanten Schmp. 163°.

C31H33O2N5 (501.6) Ber. C 73.34 H 6.55 N 13.80 Gef. C 73.29 H 6.37 N 13.77

²⁰⁾ Hierzu wurde das Rohprodukt diazotiert und etwa gebildetes Diazoniumsalz mit β -Naphthol gekuppelt. Bei Anwesenheit von IVa erhielt man einen roten Azofarbstoff.

Die Substanz zeigte bei der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol bei 19° 0.00, bei 90° weniger als 0.1 akt. H.

b) Aus IVb, Formaldehyd und Antipyrin: Zur Lösung von 7.7 g (0.023 Mol) IVb und 4.7 g (0.025 Mol) Antipyrin in 100 ccm Methanol ließ man bei 50° unter Rühren 0.025 Mol 35-proz. Formalin-Lösung innerhalb von 20 Min. zutropfen. Nach insgesamt 2 stdg. Reaktionsdauer wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der ölige Rückstand mit Äther angerieben. Hierbei isolierten wir 7.1 g (57% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 160.5–161.5°. Aus Essigester erhält man VII mit dem Schmp. 162–163°; keine Schmp.-Erniedrigung mit nach a) dargestelltem VII.

Beim Einengen der äther. Mutterlauge konnten noch 2.7 g (20.8% d.Th.) reines VII vom Schmp. 163° gewonnen werden.

Umsetzung von Antipyrin mit Formaldehyd und Dimethylanilin

a) Ohne Anilin: Man vereinigte die Lösungen von 9.4 g (0.05 Mol) Antipyrin und 0.05 Mol Formalin in 30 ccm Wasser sowie von 7.5 g (0.062 Mol) Dimethylanilin in 40 ccm 2n HCl und 60 ccm Alkohol²¹) und bewahrte das Gemisch 2 Tage bei Zimmertemperatur auf. Nach dieser Zeit dampfte man den Alkohol bei 40° i. Vak. ab und schüttelte die saure, wäßrige Lösung erschöpfend mit Chloroform aus. Beim Alkalischmachen der wäßrigen Phase mit 2 n Ammoniak schieden sich 6.5 g (87% bez. auf eingesetztes Dimethylanilin) eines Öls ab, das destilliert wurde und praktisch ohne Rückstand beim Sdp. des Dimethylanilins (189°/750 Torr) überging. Das Dimethylanilin wurde außerdem noch als *p*-Nitroso-dimethylanilin vom Schmp. 85° identifiziert.

Aus den vereinigten Chloroformauszügen erhielt man 10.09 g (99% d.Th.) unreines Methylen-bis-antipyrin-monohydrat vom Schmp. 95–135°; aus Alkohol Schmp. 157–165° (Lit.²²): 156–166°), keine Schmp.-Erniedrigung mit einem authent.²²) Präparat vom Schmp. 155–165°.

b) Unter Zugabe der 1/4 molaren Menge Anilin: Der unter a) beschriebene Versuch wurde so modifiziert, daß man statt 0.062 Mol nur 0.05 Mol Dimethylanilin einsetzte und dann noch 0.012 Mol Anilin zugab; es waren also in beiden Ansätzen die gleichen Konzentrationen an aromatischem Amin vorhanden. Man arbeitete nach 2 Tagen, wie unter a) beschrieben, auf und erhielt beim Alkalischmachen der sauren, wäßrigen Phase ein Öl, das beim Anreiben zu einem Kristallbrei erstarrte, der noch stark nach Anilin roch und abgesaugt wurde; Ausb. 9.93 g (58.5% d.Th.) vom Schmp. 120–125°. Nach 3 maligem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz die Substanz bei 149–150°; eine Mischprobe mit authent.³⁾ IVc vom gleichen Schmp. ergab keine Schmp.-Erniedrigung.

β-Naphthol-Derivate

1-[*N*-Methylanilino-methyl]-naphthol-(2) (X): Zur Lösung von 7.20 g (0.05 Mol) β-Naphthol und 5.35 g (0.05 Mol) Methylanilin in 5 ccm Äthanol ließ man unter gutem Rühren 0.05 Mol 40-proz. Formalin-Lösung zutropfen. Die Lösung trübe sich, erwärme sich auf etwa 40° und nach etwa 10 Min. kristallisierte X aus. Das völlig erstarrte Reaktionsgemisch blieb noch 1 1/2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, wurde mit 2 ccm 50-proz. Alkohol durchgerieben, abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausb. 12.89 g (98% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 86–87° (schwaches Sint. ab 82°). Aus Äthanol Rauten vom Schmp. 87–88°.

C₁₈H₁₇ON (263.3) Ber. C 82.10 H 6.51 N 5.32 Gef. C 82.22 H 6.66 N 5.72

Die Substanz färbt sich an Luft und Licht langsam braun.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol: Gef. 1.10 (bei 20°), 1.10 (bei 90°).

²¹⁾ Es wurde Alkohol zugegeben, um das entstehende Methylen-bis-antipyrin in Lösung zu halten.

²²⁾ G. Pellizzari, Liebigs Ann. Chem. 255, 248 [1889].

[4-Methylamino-phenyl]-[2-oxy-naphthyl-(1)]-methan (XI)

a) aus X: 7.2 g X wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und die Lösung 16 Stdn. bei Zimmertemperatur im Dunkeln aufbewahrt. Dann verdünnte man mit 200 ccm Wasser, wobei sich eine gelbe Schmiere abschied, gab 10 ccm 5nHCl zu und ätherte aus. Die wässr. Phase wurde, nachdem man den gelösten Äther verdampft hatte, von geringen Mengen Ungelöstem filtriert und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, wobei das rohe XI (2.24 g entspr. 31% d.Th. vom Schmp. 140–155°) ausfiel. Aus Äthanol und Benzol farblose Stäbchen vom konstanten Schmp. 164–165°; keine Schmp.-Erniedrigung mit der gleichen, unten dargestellten Substanz vom Schmp. 168–169°.

Man erhält XI in reinerer Form, wenn man X (10.0 g) durch 1 stdg. Kochen mit 2nHCl (300 ccm) in XI umwandelt. Hierbei schied sich eine rote Schmiere²³⁾ ab, von der die überstehende gelbe Lösung heiß dekantiert wurde. Aus dieser Lösung kristallisierten beim Abkühlen 0.85 g (7.5% d.Th.) des Hydrochlorids von XI in gelben Blättchen vom Schmp. 215–217° (Zers.) aus. Zur Gewinnung der freien Base XI löste man dieses Hydrochlorid in Wasser und gab wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu, wobei X kristallin mit dem Schmp. 162–164° ausfiel. Aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 168–169°.

$C_{18}H_{17}ON$ (263.3) Ber. C 82.10 H 6.51 N 5.32 Gef. C 81.92 H 6.87 N 5.22

Die Substanz ist schwer löslich in Wasser, löslich dagegen in 2nNaOH oder HCl.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol/Pyridin: Gef. 1.87 (bei 20°), 1.90 (90°) akt. H.

b) Aus β -Naphthol, Formaldehyd und Methylanilin: 7.2 g (0.05 Mol) β -Naphthol und 5.35 g (0.05 Mol) Methylanilin wurden in 25 ccm Eisessig gelöst, auf +5° gekühlt und unter Umschütteln tropfenweise 0.05 Mol Formalin-Lösung zugegeben. Nach 12 stdg. Aufbewahren im Dunkeln verdünnte man das Reaktionsgemisch mit 300 ccm Wasser, wobei sich eine gelbe Schmiere abschied. Nun gab man 20 ccm 5nHCl zu, ätherte die gebildeten Neutralkörper aus, erhitzte die wässrige Lösung samt den ungelösten Anteilen zum Sieden und filtrierte heiß. Beim Versetzen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung fielen aus dem Filtrat 18% d.Th. XI vom Rohschmp. 144–150° aus; aus Alkohol und Benzol Schmp. 163.5–165°, keine Schmp.-Erniedrigung mit der gleichen nach a) dargestellten Substanz.

c) Aus β -Naphthol und XIV wurde XI nach den Angaben von Friedländer¹⁰⁾ erhalten. Entgegen den Angaben Friedländers schmolz die Substanz jedoch nicht bei 142°, sondern bei 168–169°; keine Schmp.-Erniedrigung mit der gleichen nach a) dargestellten Verbindung.

Umsetzung von β -Naphthol mit Formaldehyd und Dimethylanilin

a) Unter Zusatz von Methylanilin: Zur Lösung von 7.2 g (0.05 Mol) β -Naphthol, 6.05 g (0.05 Mol) Dimethylanilin und 0.57 g (0.005 Mol) Methylanilin in 10 ccm Eisessig ließ man unter Röhren und Eiskühlung 4.3 ccm 35-proz. Formalin-Lösung zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Eisschrank aufbewahrt und mit 200 ccm Wasser verdünnt, wobei eine weiße Schmiere ausfiel, die sich am Licht grün färbte. Man neutralisierte nun mit Natriumhydrogencarbonat und extrahierte mit Äther. Als Äther-Rückstand erhielten wir 14.46 g einer schmierigen Substanz, die beim Anreiben mit Alkohol 12.4 g (90% d.Th.) XII vom Rohschmp. 136–142° ergab. Aus Alkohol erhält man die Substanz rein mit dem Schmp. 142–143°; die Mischprobe mit nach l. c.¹³⁾ dargestelltem XII vom Schmp. 143° ergab keine Schmp.-Erniedrigung.

b) Ohne Methylanilin: Die Aufarbeitung dieses analog a) ohne Methylanilin angesetzten Versuchs wurde so variiert, daß man das Reaktionsgemisch zuerst salzsauer und dann stark alkalisch ausätherte. Anschließend wurde wieder angesäuert und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es schied sich hierbei keine amphotere Substanz ab, auch durch Ausäthern konnte kein XII erhalten werden.

²³⁾ Aus dieser Schmiere ließen sich durch Auskochen mit Wasser und Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat noch etwa 30% d. Th. XI gewinnen.

N,N-Dimethyl-4-skatyl-anilin (IIb)

Zur Lösung von 4.7 g (0.04 Mol) Indol, 4.84 g (0.04 Mol) Dimethylanilin und 0.43 g (0.004 Mol) Methylanilin in 10 ccm Eisessig ließ man bei 0–5° unter heftigem Rühren 0.04 Mol 35-proz. Formalin-Lösung zutropfen. Dann bewahrte man das Reaktionsgemisch über Nacht auf, versetzte mit 50 ccm Wasser, machte mit 5*n*HCl stark sauer und schüttelte mit Äther aus. Beim Alkalischmachen der wässr. Phase erhielten wir 6.0 g (60% d.Th.) Base vom Schmp. 83 bis 120°, aus der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol reines IIb vom Schmp. 141–142° erhalten wurde; keine Schmp.-Erniedrigung mit einem authent.¹⁾ Präparat vom gleichen Schmelzpunkt. Ohne Methylanilin erhielten wir, wie schon früher¹⁾ berichtet, kein IIb.

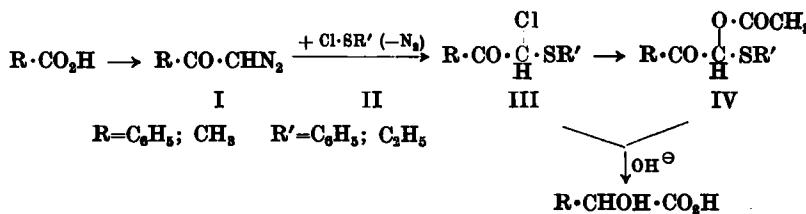
287. Friedrich Weygand und Hans Jürgen Bestmann: Eine neue Synthese von homologen α -Oxysäuren aus Carbonsäuren

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 30. September 1955)

Aus Carbonsäuren erhält man über die Diazoketone mit organischen Schwefelchloriden α -Halbmercaptalchloride der α -Ketoaldehyde, die als solche oder besser nach der Überführung in α -Halbmercaptal-acetoxy-Verbindungen mit verd. Laugen α -Oxysäuren liefern.

Kürzlich haben wir über die Umsetzung von Diazoketonen (I) mit Aryl- bzw. Alkyl-schwefelchloriden (II) zu α -Halogen- α -[aryl- bzw. alkyl-mercapto]-ketonen (III) berichtet¹⁾. Diese Reaktionen gehen äußerst leicht vor sich. Die Verbindungen der Konstitution III sind recht vielseitig verwendbar. Zunächst sei eine neuartige Synthese von homologen α -Oxysäuren entsprechend der nachstehend aufgeführten Reaktionsfolge beschrieben.



Während die Halbmercaptalchloride der α -Ketoaldehyde (III) mit Wasser zu α -Ketoaldehyden und deren Mercaptalen reagieren¹⁾, vollzieht sich in alkalischem Medium z. T. intramolekulare Disproportionierung zur α -Oxysäure. So erhält man aus 1-Chlor-1-äthylmercapto-acetophenon (aus Diazo-acetophenon und Äthylschwefelchlorid²⁾) in 1*n* NaOH Mandelsäure in 65-proz. Ausbeute neben Phenylglyoxal-diäthylmercaptal. Da dessen Bildung auf einer

¹⁾ F. Weygand u. H. J. Bestmann, Z. Naturforsch. **10b**, 296 [1955].

²⁾ H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch u. K.-E. Kling, Chem. Ber. **83**, 87 [1950]; H. Brintzinger u. M. Langheck, Chem. Ber. **86**, 557 [1953].