

amino- γ -carbäthoxy- γ -cyan-butyrdehyd, Formalin und Dimethylaminolösung entstand ebenfalls ein Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Wurde dieses in wasserfreiem Xylool in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumhydroxyd erhitzt, so entwich nahezu die stöchiometrische Meng Dimethylamin. Nach dem Abdampfen des Xylools i. Vak. hinterließ ein Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Der ölige Rückstand wurde in währ. Lösung mit Silberoxyd im Überschuß behandelt und danach durch Kochen mit Salzsäure hydrolysiert; das eingeengte Hydrolysat ließ im Papierchromatogramm die Bildung von γ -Methylen-glutaminsäure erkennen.

γ -Methylen- α -acetamino- α -carbomethoxy-glutarsäure-methyläthylester (X): Eine Lösung von 3.78 g (0.02 Mol) Acetamino-malonsäure-dimethylester und 0.46 g Natrium (0.02 Mol) in 30 ccm absol. Methanol ließ man unter gutem Rühren im Verlaufe 1 Stdc. in eine Lösung von 3.86 g (0.02 Mol) α -Brommethyl-acrylsäure-äthylester in 15 ccm absol. Methanol eintropfen. Danach reagierte die Lösung neutral. Es wurde noch 1 Stde. zu gelindem Sieden erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. hinterließ ein Öl, das beim Anreiben in kurzer Zeit durchkristallisierte. Beim Umkristallisieren aus Äthanol wurde vom unlöslichen Kaliumbromid abfiltriert. Balken aus Äthanol vom Schmp. 88.5°; Ausb. 5.4 g (89.5% d. Th.).

$C_{13}H_{19}O_7N$ (301.3) Ber. C 51.82 H 6.36 N 4.65 Gef. C 51.92 H 6.42 N 4.58

Hydrolyse: 2 g Tricarbonsäureester X wurden mit 10 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. rückfließend gekocht. Beim Einengen des wasserhellen Hydrolysates i. Vak. hinterließ γ -Methylen-glutaminsäure-hydrochlorid vom Zersp. 179–180°. Ausb. an Hydrochlorid: 1.1 g (85% d. Th.). Aus dem Hydrochlorid wurde die freie schwerlösliche γ -Methylen-glutaminsäure mit währ. Ammoniak ausgefällt. Sie kann aus heißem Wasser umkristallisiert werden. Zersp. 203–210°.

$C_6H_9O_4N$ (159.1) Ber. C 45.28 H 5.70 N 8.80 Gef. C 45.07 H 5.72 N 8.51

13. Heinrich Hellmann und Günter Opitz: Beiträge zum Mechanismus der Aminomethylierungsreaktion II¹⁾: Das aminomethylierende Agens

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 14. Oktober 1955)

Die Piperidinomethylierung des Antipyrins wurde unter Variation des p_H mit Piperidin + Formaldehyd, *N*-Hydroxymethyl-piperidin (I), *N*-Methoxymethyl-piperidin (II), Methylen-di-piperidin (III) und piperidinomethan-sulfonaurem Natrium (V) untersucht. Die höchsten Ausbeuten an der Mannich-Base 4-Piperidinomethyl-antipyrin (VI) wurden mit Lösungen erzielt, die nach T. D. Stewart einen hohen Gehalt an dem mesomeren Piperidinomethyl-[carbenium-imonium]-Ion besitzen, welches als aminomethylierendes Agens in der Mannich-Reaktion direkt aus I gebildet wird.

In der I. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ ist der Mechanismus der Aminomethylierungsreaktionen und speziell derjenige der Mannich-Reaktion ausführlich diskutiert worden. Es wurde hervorgehoben, daß das mesomere Aminomethyl-[carbenium-imonium]-Ion als das eine nucleophile Verbindung elektrophil aminomethylierende Agens angesprochen werden muß, und daß *N*-Hydroxymethyl-amine als Zwischenprodukte bei der Mannich-Kondensation anzunehmen sind.

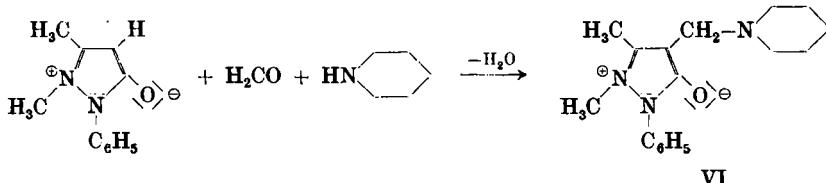
¹⁾ I. Mitteil.: H. Hellmann u. G. Opitz, Angew. Chem. (im Druck).

Dieser Annahme, die durch die kinetische Analyse einer Mannich-Reaktion von E. R. Alexander und E. J. Underhill²⁾ stark gestützt wird, steht die Auffassung von K. Bodendorf und G. Koralewski³⁾ entgegen, welche die *N*-Hydroxymethyl-amine als Zwischenprodukte ablehnen, weil sie mit vorgebildetem *N*-Hydroxymethyl-dimethylamin bzw. *N*-Hydroxymethyl-piperidin geringere Ausbeuten an den Mannich-Basen von Antipyrin und Cyclohexanon erhielten als mit den Aminen + Formaldehyd.

In der vorliegenden Arbeit werden am Beispiel der Piperidinomethylierung des Antipyrins eingehende experimentelle Untersuchungen über das aminomethylierende Agens in der Mannich-Reaktion beschrieben. Die Ergebnisse widerlegen die Befunde von B. u. K. bezüglich dieser Kondensation. Hin-sichtlich der Gesamtbetrachtung des behandelten Problems sei auf die Ausführungen in der I. Mitteilung¹⁾ verwiesen.

1. Versuche mit Antipyrin + Piperidin + Formaldehyd

Die Mannich-Reaktion



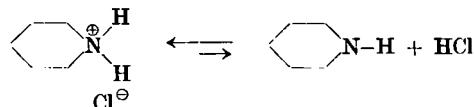
wurde unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Der elektrophile Formaldehyd hat zwei nucleophile Partner: das Amin und das Antipyrin.

Obwohl sich unter NaOH-Katalyse leicht Hydroxymethyl-antipyrin darstellen lässt, überwiegt hier bei Anwendung stöchiometrischer Mengen die Nucleophilie des Piperidins so sehr, daß der Formaldehyd überhaupt nicht mit dem Antipyrin reagiert. Würde Hydroxymethyl-antipyrin gebildet werden, so müßte bei der sauren Aufarbeitung Methylen-di-antipyrin entstehen, welches seiner Schwerlöslichkeit wegen der Entdeckung nicht entgehen könnte.

Blockiert man nun zunehmende Mengen des Amins durch steigenden Säurezusatz – die Ammonium-Verbindung ist nicht mehr nucleophil –, so muß es eine Säremenge geben, bei der erstmals das Antipyrin vom Formaldehyd angegriffen wird, also als nucleophiler Konkurrent des Amins auftritt. Überraschenderweise ist dieser Punkt noch nicht erreicht, wenn die dem Amin äquivalente Menge an Säure (Piperidin-hydrochlorid) benutzt wird. Es wurde Piperidinomethyl-antipyrin (VI) in 61.5-proz. Ausbeute erhalten, jedoch keine Spur von Methylen-di-antipyrin gefunden.

Die geringe Menge an Piperidin, die in wäßriger Lösung im Gleichgewicht



²⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 4014 [1949].

³⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 271, 101 [1933], im folgenden mit „B. u. K.“ bezeichnet.

vorhanden ist, genügt, um – vom Formaldehyd aus gesehen – Antipyrin als nucleophilen Konkurrenten des Amins völlig auszuschalten.

Erst bei einem Überschuß an Säure (0.055 Mol statt 0.050 Mol pro 0.050 Mol Piperidin) konnte Methylen-di-antipyrin isoliert werden, und die Ausbeute an der Mannich-Base fiel von 61.5 % auf 16.8 %.

Bei der Mannich-Reaktion zwischen Antipyrin, Formaldehyd und Piperidin-hydrochlorid konnte die von B. u. K.³⁾ angegebene Ausbeute bestätigt werden (Tafel 1).

Tafel 1. Vergleich der Mannich-Reaktionen nach Bodendorf und Koralewski (Raum-Temp., 2 Stdn.) mit den eigenen Befunden ($25 \pm 0.3^\circ$, 2 Stdn.)

Ansatz je 0.10 Mol (B. u. K.) je 0.050 Mol (eigene Bef.)	Ausbeuten an VI in %	
	B. u. K.	eigene Bef.
Piperidin-HCl + H ₂ CO + Antipyrin	62	61.54
N-Hydroxymethyl-piperidin + Antipyrin ..	20	13.89
Piperidin + H ₂ CO + Antipyrin	37	11.51

Mit Piperidin + Formaldehyd sowie mit N-Hydroxymethyl-piperidin wurden aber ganz andere Ergebnisse erhalten.

Entscheidend ist in diesem Zusammenhang die Isolierungsmethode. Nach B. u. K. wird der Ansatz, z. B. je 0.050 Mol Antipyrin, Formalin und Piperidin in wäßriger Lösung bei Raum-Temperatur, nach der angegebenen Zeit mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert, wodurch nicht umgesetztes Antipyrin entfernt wird. Die wäßrige Phase wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, um die Mannich-Base abzuscheiden, die darauf mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Den Chloroform-Extrakten wird nach Trocknen mit Kaliumcarbonat das Lösungsmittel entzogen.

„Die Rückstände werden nach Trocknen i. Vak. gewogen“. Der Rückstand des ersten Chloroform-Extraktes wurde als Antipyrin, der Rückstand des zweiten Chloroform-Extraktes als Mannich-Base VI bezeichnet.

Schon bei den ersten Experimenten wurde festgestellt, daß die Trennung nicht quantitativ verläuft und vom p_{H} des Gemisches, welches extrahiert wird, abhängig ist. Das Roh-Antipyrin war oft durch die Mannich-Base unreinigt und umgekehrt. Der Beweis dafür wurde durch weitere Auf trennungen sowie durch Titrationen erbracht.

Bedeutungsvoller ist jedoch der Befund, daß der Rückstand des zweiten Chloroform-Extraktes, der nach „Trocknen i. Vak.“ von B. u. K. für die reine Mannich-Base VI gehalten wurde, Methylen-di-piperidin enthält, das sich wegen seines hohen Siedepunktes (Sdp.₇₀₀ 238°) durch einfaches Trocknen i. Vak. nicht entfernen läßt.

Bei den Versuchen ohne anfängliche Säurezugabe werden deshalb unzutreffende Resultate erhalten, wenn man den i. Vak. getrockneten Rückstand als Mannich-Base angibt, wie es in der Arbeit von B. u. K. geschehen ist.

Die Abtrennung des Methylen-di-piperidins von der Mannich-Base VI wurde durch Destillation bei $100^{\circ}/2$ Torr erreicht. Durch Parallelversuche wurde bewiesen, daß die Trennung quantitativ verläuft und zu keiner Zersetzung der Mannich-Base führt.

Wurde der ungereinigte Rückstand gewogen und als Mannich-Base berechnet, so stimmten die Werte mit denen von B. u. K. überein. Außer durch Wägung, Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt wurden die Ergebnisse immer durch Titration gesichert.

Der Vergleich der Ergebnisse von B. u. K. mit den eigenen zeigt, daß nicht nur die Werte sehr verschieden sind, sondern daß auch die Reihenfolge der Ausbeuten eine andere ist.

Für diese spezielle Reaktion wird also die Folgerung von B. u. K., daß die *N*-Hydroxymethyl-amine als Reaktions-Zwischenprodukte ausgeschlossen werden können, hinfällig.

Obwohl die Ausbeuten bei den nicht durch Säure katalysierten Reaktionen 14% nicht überstiegen, wurde in Anbetracht der geringen CH-Acidität des Antipyrins vermutet, daß während des Ansäuerns bei der Isolierung Umsetzung eintritt. Versuche, bei denen angestrebt wurde, durch Abänderung der Aufarbeitung eine nachträgliche Reaktion während der Isolierung möglichst weitgehend zu unterbinden, bestätigten dies.

Diese Bemühungen verliefen zunächst erfolglos. Weder die oxydative Zersetzung des Formaldehyds nach der Reaktion mit Permanganat, noch das Abfangen von Piperidin, *N*-Hydroxymethyl-piperidin und Dipiperidino-methan mit Schwefelkohlenstoff zum Piperidinsalz der Piperidin-*N*-dithiocarbon-säure^{4, 5)} führte zu einem befriedigenden Ergebnis.

Teilweise erfolgreich verlief der Versuch, das im Reaktionsgemisch enthaltene Dipiperidino-methan durch Wasserdampf-Destillation i. Vak. zu entfernen. Auf diese Weise wurden nur 5.00 % Mannich-Base VI erhalten.

Bessere Resultate lieferte die Beseitigung der acetalischen Derivate des Formaldehyds ohne Säurezugabe bei Raum-Temperatur durch Extraktion mit Petroläther, die allerdings durch starke Emulsionsbildung sehr erschwert wird. Durch Modellversuche konnte gezeigt werden, daß bei der im Versuchsteil geschilderten Arbeitsweise ein Verlust an der Mannich-Base VI nicht eintritt.

Nach dieser Methode B wurden wesentlich geringere Ausbeuten erzielt als bei Anwendung der Methode A, welche der Arbeitsweise von B. u. K. (mit Verbesserungen) entspricht und 11.51 % Mannich-Base lieferte.

Bei den in Tafel 2 unter D angeführten Experimenten wurden nach der Methode B nur jeweils 3.93, 3.09, 3.93 und 3.30 % Mannich-Base isoliert. Eine Änderung der Reihenfolge, in welcher die Komponenten gemischt wurden, hatte keinen Einfluß auf die Resultate.

Auf Grund dieser Versuche wird es für möglich gehalten, daß die Mannich-Reaktion zwischen Antipyrin, Formaldehyd und Piperidin ohne Zusatz von

⁴⁾ H. Böhme u. N. Kreutzkamp, Marb. Sitzungsber. 76, 19 [1953].

⁵⁾ A. Ehrenberg, J. prakt. Chem. 36, 128 [1887].

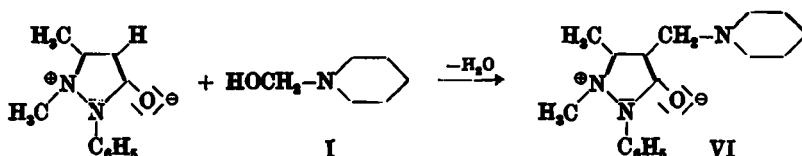
Säure überhaupt nicht abläuft, sondern erst während des Ansäuerns bei der Isolierung zustande kommt.

Jedenfalls konnte gezeigt werden, daß die H-Acidität des Antipyrins entgegen früheren Ansichten^{3, 4)} nicht ausreicht, um die notwendige Säurekatalyse in nennenswertem Umfang zu übernehmen.

2. Versuche mit Antipyrin und N-Hydroxymethyl-piperidin (I)

Nachdem die Argumente von B. u. K. gegen die N-Hydroxymethyl-amine als Zwischenprodukte in der Mannich-Reaktion im vorliegenden Fall widerlegt waren, sollte gezeigt werden, daß diese Stoffe nur unter Säureeinwirkung das Antipyrin aminomethylieren, ohne vorher in die Methylen-di-amine überzugehen.

Tatsächlich wurde auch nach der Methode B bei der Reaktion



nur eine 1.61-proz. Ausbeute an der Mannich-Base VI festgestellt. Auch hier besteht der Verdacht, daß durch die Unvollkommenheit der Methode erst während der Isolierung Reaktion eintritt.

Bei Anwendung der Methode A wurde dagegen eine Ausbeute von 13.89 % erhalten.

Mit Zugabe von Säure wurde folgendermaßen verfahren:

In das Gemisch aus Antipyrin und überschüssiger Säure wurde unter heftigem Rühren das N-Hydroxymethyl-piperidin (I) eingetropft. Die sauer reagierende Lösung wurde nach der Methode A aufgearbeitet. Unter diesen Bedingungen bilden sich nach T. D. Stewart⁷⁾ hochprozentige wäßrige Lösungen der Carbenium-Imonium-Ionen (IV) (S. 86). Mit Sicherheit entstehen auf diese Weise die Ionen aus N-Hydroxymethyl-piperidin selbst, und nicht über Methylen-di-piperidin, welches sich bei dieser Arbeitsweise nicht bilden kann. So wurden Ausbeuten von ca. 70 % an Mannich-Base VI erreicht.

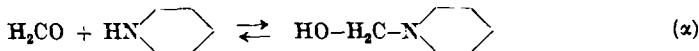
Während bei direkter Durchführung der Mannich-Reaktion überschüssige Säure zu einer starken Hemmung der Mannich-Basen-Bildung führt und Methylen-di-antipyrin entstehen läßt, fiel hier die Ausbeute an der Mannich-Base sogar bei noch größerer Säurezugabe nicht ab. Außerdem wurde kein Methylen-di-antipyrin gefunden.

Dies ist, wie in der I. Mitteilung¹⁾ näher ausgeführt wurde, so zu erklären, daß Säure die Addition des Formaldehyds an das Piperidin hindert. Durch Präformierung des N-Hydroxymethyl-piperidins wird aber das Gleichgewicht (α) umgangen; die Säure kann sich nicht schädlich auswirken, sondern erfüllt ihre

⁶⁾ E. C. Wagner J. org. Chemistry 19, 1862 [1954].

⁷⁾ T. D. Stewart u. W. E. Bradley, J. Amer. chem. Soc. 54, 4172 [1932].

gewünschte Funktion, nämlich das *N*-Hydroxymethyl-piperidin in das Carbenium-Imonium-Ion (IV) überzuführen.



Wie wichtig es ist, daß das Reaktionsgemisch dauernd sauer reagiert, zeigen folgende Experimente.

Wenn das *N*-Hydroxymethyl-piperidin in die Lösung des Antipyrins in überschüssiger Salzsäure eingetropft wurde, wurden 71 % an Mannich-Base erhalten. Derselbe Ansatz lieferte jedoch nur 56 % an der Mannich-Base, wenn die Salzsäure in die Lösung des Antipyrins im *N*-Hydroxymethyl-piperidin eingetropft wurde, zusätzlich aber etwas Methylen-di-antipyrin, welches beim ersten Experiment nicht entstanden war. Nur durch Eintropfen des *N*-Hydroxymethyl-amins in die saure Lösung der H-aciden Komponente wird das Gleichgewicht (α) vollständig ausgeschaltet.

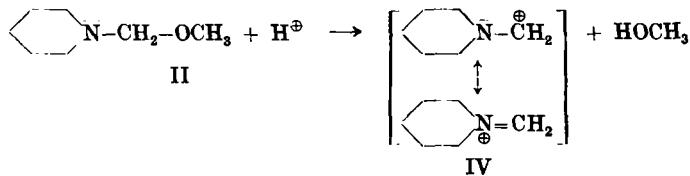
3. Versuche mit Antipyrin und *N*-Methoxymethyl-piperidin (II)

Da aus *N*-Hydroxymethyl-piperidin leicht Formaldehyd abgespalten werden kann und dieses *N*-Halbacetal des Formaldehyds deswegen nicht in analysenreiner Form dargestellt werden konnte, wurde das bisher nicht bekannte *N*-Methoxymethyl-piperidin (II) auf seine aminomethylierenden Fähigkeiten geprüft.

T. D. Stewart⁷⁾ hat aus analogen *N,O*-Vollacetalen des Formaldehyds mit wäßriger Säure Imoniumsalz-Lösungen bereitet. Zweimal wird von erfolgreichen Mannich-Reaktionen mit diesen Stoffen berichtet^{8,9)}, die auch als Zwischenprodukte in Frage kommen, da häufig Alkohole als Lösungsmittel für die Mannich-Reaktion benutzt werden.

Nach den Betrachtungen in der I. Mitteilung sollten sie als Quelle für das Carbenium-Imonium-Ion die *N*-Hydroxymethyl-amine übertreffen können. Diese Forderung der Theorie wurde durch Versuche bestätigt.

Gleichzeitig wurde damit erneut bewiesen, daß die Säurespaltung über das am stärksten durch Resonanz stabilisierte Kation führt. Nicht die N-C-Bindung, sondern die C-O-Bindung wird gelöst unter Bildung des Carbenium-Imonium-Ions (IV):



Das scheinbar paradoxe Ergebnis, daß wäßrige Säure nicht am Stickstoff angreift, sondern am Sauerstoff-Atom, wird so nach der Mesomerie-Lehre verständlich.

⁸⁾ Ch. M. Mc. Leod u. G. M. Robinson, J. chem. Soc. [London] 119, 1470 [1921].
⁹⁾ Heo-Feo Tseou u. Chang-Tsing Yang, J. org. Chemistry 4, 123 [1939].

Ohne Säurezugabe wurde aus Antipyrin und *N*-Methoxymethyl-piperidin etwa ebensowenig (2.0 %) Mannich-Base erhalten wie aus *N*-Hydroxymethyl-piperidin und Antipyrin (1.6 %).

Nach der beim *N*-Hydroxymethyl-piperidin erläuterten Methode, die auch hier das intermediäre Entstehen von Methylen-di-piperidin unmöglich macht – Eintropfen des *N*-Methoxymethyl-piperidins in die Lösung des Antipyrins in überschüssiger Säure –, konnten Ausbeuten von über 80 % an der Mannich-Base VI erzielt werden. Ein Versuch mit einem so großen Überschuß an HCl, daß das Reaktionsgemisch ein p_H von 1.0 zeigte, lieferte 77 % Mannich-Base VI, ohne daß Methylen-di-antipyrin entstand – ein Ergebnis, das bei direkter Mannich-Reaktion niemals erreichbar ist und nur deshalb realisiert werden konnte, weil das Gleichgewicht (α) vollständig ausgeschaltet wurde.

Die der Nucleophilie des Amins feindliche Säure wurde erst dann angewandt, als das Amin schon an den Formaldehyd gebunden war. Dadurch wird die schädliche Wirkung der Säure, das Amin ins Ammoniumsalz überzuführen, vermieden, ihre zum Gelingen der Mannich-Reaktion erforderliche Funktion, das Imonium-Ion IV zu bilden, jedoch ausgenutzt.

Unter diesen Bedingungen verläuft die Mannich-Reaktion relativ schnell. Bei p_H 3 nach Eintropfen des *N*-Methoxymethyl-piperidins betrug die Ausbeute an der Mannich-Base VI nach $1/2$ Stde. 67.0 %, nach 1 Stde. 72.5 %, nach 2 Stdn. 86.9 % der Theorie.

4. Versuche mit Antipyrin und *N*-Piperidinomethyl-piperidin (III)

Da die aminomethylierenden Eigenschaften der Methylen-di-amine schon erforscht sind¹⁰⁾, wurden zum Vergleich nur zwei Experimente angestellt.

N-Piperidinomethyl-piperidin, $C_5H_{10}N \cdot CH_2 \cdot NC_5H_{10}$, (III) und Antipyrin lieferten bei p_H 2 81.2 % Mannich-Base VI. Ein Experiment, bei welchem diejenige Menge an Methylen-di-piperidin eingesetzt wurde, die sich aus äquimolaren Mengen Piperidin und Formaldehyd bilden kann, führte nach Zugabe des restlichen Formaldehyds bei p_H 6.2 zu nur 56.2 % Mannich-Base.

Der zweite Versuch, verglichen mit dem ersten, gibt der Annahme von S. V. Lieberman und E. C. Wagner¹⁰⁾, daß die Methylen-di-amine normale Intermediärprodukte in der Mannich-Reaktion seien, keine Stütze.

5. Versuche mit Antipyrin und piperidinomethan-sulfon-saurem Natrium (V)

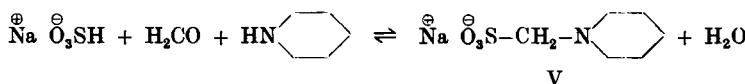
Schließlich wurde noch geprüft, ob Antipyrin – ein in der H-C-Form nucleophiler Stoff – sich mit einer mäßig stabilen Mannich-Base umsetzen kann, die nicht mehr als Acetal des Formaldehyds betrachtet werden kann. Dazu wurde die „Mannich-Base“ des Natriumhydrogensulfits aus Formaldehyd, Natriumhydrogensulfit und Piperidin dargestellt^{11, 12)}:

¹⁰⁾ S. V. Lieberman u. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 14, 1001 [1949].

¹¹⁾ H. J. Backer u. H. Mulder, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 52, 454 [1933].

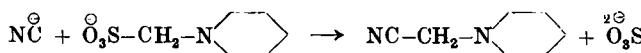
¹²⁾ E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4073 [1904].

Diese Substanz wird durch Natronlauge in Methylen-di-piperidin umgewandelt.



Die Versuche zeigen, daß piperidinomethan-sulfonsaures Natrium mit Antipyrin in der Kälte und bei 80° nur sehr schlechte Ausbeuten an der Antipyrin-Mannich-Base VI gibt, die durch Zugabe von Natronlauge nicht verbessert werden. In Gegenwart von Säure bei 80° wird die Ausbeute auf 22 % erhöht. Dabei ist anzunehmen, daß Umkehr der obigen Reaktion erfolgt, und daß anschließend das Antipyrin mit dem Natriumhydrogensulfit konkurrieren kann, weil ein Teil des Hydrogensulfits durch die Säure zerstört wird, wie der auftretende SO_2 -Geruch anzeigt.

Wahrscheinlich sind allgemein die dialkylaminomethan-sulfonsauren Salze als Aminomethylierungsmittel ungeeignet für Verbindungen, die wie das Antipyrin in der H-C-Form relativ schwach nucleophil reagieren. Mit Anionen wie den Cyanid-Ionen bilden sie jedoch ohne Säurekatalyse in guter Ausbeute die Transaminomethylierungs-Produkte:



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

G. Opitz dankt Hrn. Prof. G. Wittig herzlich für persönliche Förderung und der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

A. Vorversuche

In den Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß die Methode von Bodendorf und Koralewski unreine Produkte liefert. Das zurückgewonnene Antipyrin enthält geringe Mengen an der Mannich-Base VI, die titrimetrisch bestimmbar sind. Die erhaltene Mannich-Base VI ist stark durch Methylen-di-piperidin (III) verunreinigt, das sich durch Destillation i. Vak. abtrennen läßt. Bei $p_{\text{H}} 7$ und 25° findet praktisch keine Mannich-Kondensation zwischen Antipyrin, Formaldehyd und Piperidin statt; es entstehen *N*-Hydroxymethyl-piperidin (I) und Methylen-di-piperidin (III), die zum größten Teil durch Petroläther-Extraktionen entfernt werden können.

1. Versuche zur Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und Piperidin: 4.26 g (0.050 Mol) Piperidin wurden im Wasserbad von $25.0 \pm 0.3^\circ$ unter mechanischem Rühren mit 3.80 ccm (0.050 Mol) 36-proz. Formalin versetzt, wobei Abscheidung von Ölträpfchen auftrat. Anschließend wurde die Lösung von 9.41 g Antipyrin (0.050 Mol) in 25 ccm Wasser eingetropft. 2 Stdn. nach begonnener Antipyrin-Zugabe wurde das im thermokonstanten Wasserbad weitergerührte Gemisch vom $p_{\text{H}} 9 \pm 1$ mit 5 ccm konz. HCl bis zum $p_{\text{H}} 3-4$ angesäuert und zur Entfernung des nicht umgesetzten Antipyrins viermal mit je 15 ccm Chloroform extrahiert. Die währ. Phase wurde unter Wasserkühlung mit konz. NaOH stark alkalisch gemacht. Die entstandene milchige Trübung wurde viermal mit je 15 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der zweite Chloroform-Extrakt wurde nach Trocknen mit wasserfreiem K_2CO_3 i. Vak. eingedampft und der Rückstand 3 Stdn. bei $60-70^\circ/12$ Torr, dann 12 Stdn. bei $25^\circ/12$ Torr über P_2O_5 getrocknet: 5.01 g farbloser, aber schmieriger Kristalle, entspr. einer Rohausbeute von

35% an Piperidinomethyl-antipyrin (VI). B. und K.³⁾ gaben bei ähnlicher Arbeitsweise eine Ausbeute von 37% an. Nach mehrstündigem Trocknen über P_2O_5 (2 Torr, 55°) war das Gewicht auf 4.64 g gesunken. Farblose, durch eine piperidinartig riechende Flüssigkeit verschmierte Kristalle vom Schmp. 86–88° (Lit.¹⁸⁾ Schmp. 99°). Obwohl VI in Petroläther schwer löslich ist, hinterblieben nach dem Waschen mit 10 ccm Petroläther (Sdp. 60–80°) nur 2.74 g vom Schmp. 82–85°.

Vier Wiederholungen führten zu farblosen, schmierigen Rohprodukten, die dem Gewicht nach Ausbeuten von 34–38% an VI entsprachen und Schmelzpunkte zwischen 70 und 85° zeigten. Niemals konnten durch Aufbewahren bei 25°/2 Torr über $CaCl_2$, K_2CO_3 , konz. H_2SO_4 oder P_2O_5 trockene Kristalle erhalten werden. Piperidin wird unter diesen Bedingungen in kurzer Zeit quantitativ entfernt.

2. Versuche zur Reinigung der Rohprodukte

a) Titrationen: 4.90 g eines nach obiger Vorschrift erhaltenen und getrockneten Rohproduktes wurden mit 2.0n HCl (Methylrot) titriert. Ber. für VI 8.59 ccm, gef. 18.80 ccm.

Die reine Mannich-Base VI ist in wässr. Lösung mit 2.0n HCl (Methylrot) genau titrierbar. 1.425 g VI vom Schmp. 100–101°, in 40 ccm Wasser gelöst, wurden mit 2.0n HCl titriert. Ber. 2.50 ccm, gef. 2.50 ccm.

In Gegenwart von 1.0 g Antipyrin vom Schmp. 110–111°, das mit 2.0n HCl nicht titrierbar ist, wurde das gleiche Ergebnis erhalten.

b) Wasserdampf-Destillationen i. Vakuum: Ein Reaktionsgemisch (vergl. A 1) wurde 2 Std. nach begonnener Antipyrin-Zugabe mit Wasser auf 50 ccm verdünnt und bei 20–25° i. Vak. destilliert. Diese Operation wurde zweimal wiederholt. Das Destillat verbr. 8.85 ccm 2.0n HCl (Methylrot), entspr. 1.61 g Methylen-di-piperidin (III). Der Rückstand wurde mit 2 ccm konz. HCl bis zum p_H 4–5 angeseiürt und wie bei A 1 mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand des zweiten Chloroform-Auszuges lieferte beim Erhitzen auf 100° bei 2 Torr ein öliges Destillat, das 9.90 ccm 2.0n HCl verbrauchte, entspr. 1.80 g III.

Der Rückstand bestand nach dem Trocknen bei 2 Torr über konz. H_2SO_4 und P_2O_5 aus 0.73 g farbloser Kristalle vom Schmp. 92–93°. Misch-Schmp. mit VI 95–96°. Das Produkt verbr. 1.40 ccm 2.0n HCl, entspr. 0.80 g VI.

Diese Methode wurde wegen der zeitraubenden, durch starkes Schäumen sehr erschweren Wasserdampf-Destillation verlassen.

Zur Kontrolle wurden 1.00 g VI und 1.00 g III mit 60 ccm Wasser versetzt und bei 20–37° i. Vak. destilliert. Nach Abtrennung des trüben Destillates wurde bei 80° bis zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte beim Reiben. Nach 4 Std. Trocknen über P_2O_5 und konz. H_2SO_4 bei 2 Torr 1.03 g farbloser Kristalle vom Schmp. 99–100°, Misch-Schmp. mit VI 100–101°.

c) Destillationen i. Vakuum: 5.15 g eines nach A 1 gewonnenen und getrockneten Rohprodukts wurden bei 2 Torr im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 1 Stde. waren 2.17 g eines farblosen Öles überdestilliert, das sich in Wasser nicht löste. 2.13 g des Destillats, mit 20 ccm Wasser vermischt, wurden mit 2.0n HCl (Methylrot) titriert. Der Endpunkt war unscharf. Ber. für III 11.68 ccm, gef. 11.60 ccm.

Der Rückstand, ein bräunliches Öl, lieferte beim Reiben 2.74 g trockener, gelblicher Kristalle vom Schmp. 89–92°, mit VI Misch-Schmp. 94–99°. Das verlustreiche Umkristallisieren aus Äther führte zu farblosen Kristallen vom Schmp. 99°, Misch-Schmp. mit VI 100–101°.

Zur Kontrolle wurde 1.00 g VI vom Schmp. 101° 30 Min. bei 2 Torr im siedenden Wasserbad erhitzt. Die Mannich-Base blieb dabei unverändert. Wiedergewonnen: 1.00 g vom Schmp. 101°.

B. Ausarbeitung der Methode B

1. Verteilung der Mannich-Base VI zwischen Wasser und Petroläther: 1.00 g VI, in 50 ccm Wasser gelöst, wurde viermal mit je 10 ccm Petroläther (60–80°)

¹⁸⁾ C. Mannich u. B. Kather, Arch. Pharmaz. 257, 18 [1919].

extrahiert, wobei starke Emulsionsbildung auftrat. Der organische Auszug wurde viermal mit je 5 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die wässr. Phase verbrauchte 1.78 ccm 2.0*n* HCl, entspr. 1.01 g VI. In der Petroläther-Schicht ließ sich titrimetrisch keine Mannich-Base nachweisen.

2. Verteilungen von Methylen-di-piperidin (III) zwischen Wasser und Petroläther: 1.00 g III, mit 40 ccm Wasser versetzt, wurde dreimal mit je 10 ccm Petroläther (60–80°) extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit je 10 ccm Wasser ausgezogen. Die vereinigten wässr. Extrakte verbr. 0.25 ccm 2.0*n* HCl, entspr. 0.046 g III.

1.00 g III in 30 ccm Wasser wurde einmal mit 10, dann dreimal mit je 5 ccm Petroläther (60–80°) extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit je 5 ccm Wasser ausgezogen. Die vereinigten wässr. Extrakte verbr. 0.25 ccm 2.0*n* HCl, entspr. 0.046 g III, die Petroläther-Phasen 5.10 ccm 2.0*n* HCl, entspr. 0.903 g III.

C. Kondensationsversuche nach den Methoden A und B

Nach den oben beschriebenen Verfahren A und B wurden mehrere Probe-Kondensations von Antipyrin mit Formaldehyd und Piperidin bzw. Piperidin-HCl durchgeführt. Durch Titrationen und weitere Auf trennungen wurde mehrfach bewiesen, daß beim zurückgewonnenen Roh-Antipyrin die mit HCl titrierbare Base aus der Mannich-Base VI besteht.

Die Ergebnisse aller Kondensations zeigen Tafel 2. Die Bedingungen wurden stets möglichst gleichartig gehalten. Bei den Titrationen wurde, sofern nicht anders vermerkt, Methylrot als Indikator benutzt. Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Reproduzierbarkeit der Resultate wurde durch Vorversuche nachgewiesen. In Tafel 2 sind die Komponenten in der Reihenfolge des Vermischens angeführt; der zuletzt genannte Stoff wurde tropfenweise zugesetzt.

D. Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und Piperidin nach Methode B

4.26 g (0.050 Mol) Piperidin, vermischt mit der Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 15 ccm Wasser, wurden im Wasserbad von 25±0.3° unter mechanischem Rühren tropfenweise mit 3.8 ccm (0.050 Mol) Formalin versetzt, wobei Abscheidung von Öltropfchen auftrat. Nach Zugabe von 10 ccm Waschwasser wurde im thermokonstanten Wasserbad weitergerührt.

2 Std. nach begonnener Formaldehyd-Zugabe wurde das Gemisch vom p_{H} 9±1 im zylindrischen Scheide trichter (Emulsionsbildung) fünfmal mit je 20 ccm Petroläther (60 bis 80°) extrahiert. Der Petroläther-Auszug wurde viermal mit je 5 ccm Wasser ausgeschüttelt.

Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 1 ccm konz. HCl bis zum p_{H} 4±1 angesäuert und zur Entfernung des nicht umgesetzten Antipyrins viermal mit je 15 ccm Chloroform extrahiert. Die wässrige Schicht wurde unter Wasserkühlung mit gekühlter konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Die entstandene Trübung wurde viermal mit je 15 ccm Chloroform ausgeschüttelt.

Der mit Äthanol vermischte Petroläther-Auszug verbr. 18.7–18.8 ccm 2.0*n* HCl, entspr. 3.41–3.43 g Methylen-di-piperidin (III). Der Endpunkt war sehr unscharf.

Der erste Chloroform-Extrakt lieferte nach Trocknen mit K_2CO_3 , Eindampfen i. Vak. und 30 Min. Trocknen des Rückstands bei 12 Torr auf dem siedenden Wasserbad 8.99 g farbloser Kristalle vom Schmp. 110–111°; Misch-Schmp. mit Antipyrin 110–111°. Die wässr. Lösung war mit 2.0*n* HCl nicht titrierbar.

Der zweite Chloroform-Extrakt hinterließ nach Trocknen mit K_2CO_3 , Eindampfen i. Vak. und 30 Min. Erhitzen bei 2 Torr im siedenden Wasserbad ein gelbliches Öl, das beim Reiben zu farblosen Kristallen erstarrte. 0.56 g vom Schmp. 88–90°; Misch-Schmp. mit VI 94–95°. Die Lösung des Produkts in 50 ccm Wasser verbr. 0.97 ccm 2.0*n* HCl, entspr. 0.56 g VI. Ausb. an der Mannich-Base VI: 0.56 g (3.93% d. Th.). Zurückgewonnenes Antipyrin: 8.99 g.

Ergebnisse weiterer Versuche s. Tafel 2.

E. Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und Piperidin nach Methode A

4.26 g (0.050 Mol) Piperidin wurden im Wasserbad von $25.0 \pm 0.3^\circ$ unter mechanischem Rühren mit 3.8 ccm (0.050 Mol) 36-proz. Formalin versetzt, wobei Abscheidung von Öltröpfchen auftrat. Anschließend wurde die Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 25 ccm Wasser eingetropft. Im thermokonstanten Wasserbad wurde weitergerührt.

2 Std. nach begonnener Antipyrin-Zugabe wurde das Gemisch vom p_H 9.0 ± 0.5 mit 4.5 ccm konz. HCl bis zum p_H 3-4 angesäuert und zur Entfernung des nicht umgesetzten Antipyrins viermal mit je 15 ccm Chloroform extrahiert. Die wäsr. Phase wurde unter Wasserkühlung mit gekühlter konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Die entstandene Trübung wurde viermal mit je 15 ccm Chloroform ausgeschüttelt.

Die Chloroform-Extrakte wurden wie bei D aufgearbeitet.

Der erste Chloroform-Auszug lieferte 8.40 g farbloser Kristalle vom Schmp. 108 bis 108.5° ; Misch-Schmp. mit Antipyrin $108-110^\circ$. Das Produkt verbr. 0.30 ccm 2.0n HCl, entspr. 0.17 g VI.

Der zweite Chloroform-Extrakt hinterließ 1.56 g roher Mannich-Base vom Schmp. 94 bis 95° ; Misch-Schmp. mit VI $95-96^\circ$. Das Produkt verbr. 2.57 ccm 2.0n HCl, entspr. 1.47 g VI.

2.73 g Methylen-di-piperidin konnten abdestilliert werden. Ausbeute an der Mannich-Base VI: $1.47 + 0.17 = 1.84$ g (11.51% d. Th.). Zurückgewonnenes Antipyrin: 8.23 g.

Vorversuche hatten ähnliche Resultate ergeben.

F. Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und Piperidin in Gegenwart von Säure nach Methode A

1. 6.10 g (0.050 Mol) Piperidin-HCl, in 5 ccm Wasser gelöst, wurden wie bei E mit 3.8 ccm (0.050 Mol) 36-proz. Formalin und der Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 20 ccm Wasser versetzt. Die klare Lösung vom p_H 5.0 ± 0.5 wurde ohne weiteren Säure-Zusatz nach Methode A (vergl. E) aufgearbeitet.

Der erste Chloroform-Extrakt lieferte 4.20 g schwach gelblicher Kristalle vom Schmp. $102-104^\circ$; Misch-Schmp. mit Antipyrin $102-104^\circ$. Das Produkt verbrauchte 1.16 ccm 2.0n HCl, entspr. 0.66 g VI.

Zur weiteren Trennung wurde die titrierte Lösung bei p_H 4 viermal mit je 15 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die wäsr. Phase wurde mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und viermal mit je 15 ccm Chloroform extrahiert. Dieser Auszug lieferte nach Trocknen mit K_2CO_3 , Eindampfen i. Vak. und Erhitzen des Rückstands auf 100° bei 12 Torr 0.63 g gelblicher Kristalle vom Schmp. $98-99^\circ$; Misch-Schmp. mit VI $98-99^\circ$. Das Produkt verbr. 1.07 ccm 2.0n HCl, entspr. 0.61 g VI.

Diese Trennung wurde bei mehreren Experimenten durchgeführt.

2. 6.10 g (0.050 Mol) Piperidin-HCl, in 5 ccm Wasser gelöst, 2.5 ccm (0.005 Mol) 2.0n HCl, 3.8 ccm (0.050 Mol) 36-proz. Formalin und die Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 20 ccm Wasser wurden wie bei E vermischt und ohne weiteren Säure-Zusatz (p_H 4.0 ± 0.5), wie dort nach Methode A aufgearbeitet.

Der erste Chloroform-Extrakt lieferte 7.98 g farbloser Kristalle vom Schmp. $98-99^\circ$; Misch-Schmp. mit Antipyrin $97-99^\circ$. Das Produkt löste sich in 50 ccm Wasser nicht klar auf und verbrauchte 0.20 ccm 2.0n HCl, entspr. 0.11 g VI. Das neutralisierte Gemisch wurde filtriert, der Rückstand nach Waschen mit wenig Äther bei 12 Torr über konz. H_2SO_4 und P_2O_5 getrocknet. 1.89 g farbloser Kristalle vom Schmp. $144-145^\circ$. Die Substanz wurde aus methanol. Lösung mit Wasser gefällt, der Niederschlag nach dem Absaugen bei 120° 1 Stde. getrocknet. Schmp. $176-177^\circ$. Misch-Schmp. mit Methylen-di-antipyrin $178-179^\circ$.

G. Kondensation von Antipyrin mit N-Hydroxymethyl-piperidin nach Methode B

1. Darstellung von Hydroxymethyl-piperidin: 56.5 ccm (0.75 Mol) 36-proz. Formalin wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Röhren tropfenweise mit 63.86 g (0.75

Mol) Piperidin versetzt. Gegen Ende der Zugabe wurde das Gemisch trübe. Nach 15 Min. wurde zur Abscheidung des Produkts mit wasserfreiem K_2CO_3 gesättigt, doch konnte das abgeschiedene Öl wegen der gallertigen Beschaffenheit des Gemisches nicht sofort isoliert werden. Nach schnellem Absaugen wurde das Filtrat im Scheide-trichter getrennt. Die ölige Epiphase wurde zweimal mit K_2CO_3 getrocknet. Bei allen Operationen wurde auf sorgfältige Kühlung geachtet. Ausb. 57.0 g (66.1% d. Th.). 2.56 g des Öles wurden mit 2.0*n*HCl titriert. Der Endpunkt war sehr unscharf. Ber. 11.13 ccm, gef. 11.5 ccm.

Nach der Titration enthält der Stoff maximal 13% Methylen-di-piperidin (III).

Eine Wiederholung mit Piperidin im Unterschluß (55 g) lieferte ebenfalls kein analysenreines Produkt. 0.7916 g wurden in wäßr. Suspension mit 2.0*n*HCl titriert. Der Endpunkt war sehr unscharf. Ber. 3.44 ccm, gef. 3.57 ccm.

Die erhaltene klare, gelbliche Flüssigkeit ist mit Wasser nicht mischbar, in organischen Lösungsmitteln leicht löslich und muß im Eisschrank aufbewahrt werden. Beim Erhitzen tritt starker Formaldehyd-Geruch auf.

2. Kondensation: 5.75 g (0.05 Mol) *N*-Hydroxymethyl-piperidin und die Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 25 ccm Wasser wurden wie bei D vermischt. Das trübe Gemisch vom p_H 8–9 wurde nach der Methode B aufgearbeitet.

Der Petroläther-Extrakt verbr. 23.1–23.2 ccm 2.0*n*HCl.

H. Kondensation von Antipyrin mit *N*-Hydroxymethyl-piperidin nach Methode A

Komponenten wie bei G 2. Das Reaktionsgemisch vom p_H 8–9 wurde mit 5.5 ccm konz. HCl bis zum p_H 4.0 ± 0.5 angesäuert und nach der Methode A aufgearbeitet. Beim Trocknen der rohen Mannich-Base destillierten mehrere ccm III über.

J. Kondensation von Antipyrin mit *N*-Hydroxymethyl-piperidin in Gegenwart von Säure nach Methode A

Das Gemisch von Antipyrin und wäßriger Säure wurde unter den üblichen Bedingungen tropfenweise mit *N*-Hydroxymethyl-piperidin versetzt. Das saure Gemisch wurde nach der Methode A aufgearbeitet. Die rohe Mannich-Base enthielt stets etwas Methylen-di-piperidin, das durch Destillation i. Vak. quantitativ entfernt wurde.

Bei einem Experiment besaß das Reaktionsgemisch ein p_H von 7.8 ± 0.2 . Es wurde vor der Aufarbeitung mit 1.5 ccm konz. HCl bis zum p_H 6.6 ± 0.2 angesäuert.

K. Kondensation von Antipyrin mit *N*-Methoxymethyl-piperidin nach Methode B

1. Darstellung von *N*-Methoxymethyl-piperidin: In 228 ccm (3.0 Mol) 36-proz. Formalin wurden unter mechanischem Rühren bei -5° langsam 297 ccm (3.0 Mol) Piperidin und 242 ccm (6.0 Mol) Methanol gleichzeitig eingetroft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Min. bei -5° weitergerührt, dann mit etwa 90 g wasserfreiem K_2CO_3 gesättigt und im aufstauenden Kältebad 12 Stdn. stehengelassen. Das abgeschiedene Öl wurde im Scheide-trichter getrennt, mit K_2CO_3 getrocknet und i. Vak. fraktioniert. Nach Abtrennung von etwa 210 ccm Vorlauf und einer Fraktion, die bei einer Bad-Temperatur von $45\text{--}58^\circ/12$ Torr zwischen 28 und 37° überging, wurden 220 ccm vom Sdp.₁₄ $38\text{--}59^\circ$ bei einer Bad-Temperatur von $58\text{--}82^\circ$ aufgefangen. Es blieben etwa 60 ccm zurück. Die zweite Fraktion wurde nach dem Trocknen mit Natrium unter Anwendung einer 40 cm langen Widmer-Spirale i. Vak. destilliert.

Die Fraktion vom Sdp.₁₄ $46\text{--}47^\circ$ wurde gesammelt. Ausb. 100 g (26% d. Th.).

0.4245 g wurden mit 2.0*n*HCl titriert. Der Endpunkt war sehr unscharf. Ber. 1.64 ccm, gef. 1.66 ccm.

Die Ausbeute dürfte sich durch sorgfältige Fraktionierung in einer wirksamen Kolonne beträchtlich steigern lassen.

Die bisher nicht beschriebene Substanz ist wie das bereits bekannte *N*-Äthoxymethyl-piperidin⁸⁾ eine farblose Flüssigkeit von piperidinartigem, etwas stechendem Geruch.

Sdp.₂₄₀ 155–157°; Sdp.₁₄ 46–47°. Dichte bei Raum-Temperatur: 0.9057. Brechungsindex bei Raum-Temperatur: n_D 1.4448. Das in organischen Lösungsmitteln leicht lösliche Öl ist mit Wasser nicht mischbar. Eine Probe wurde nach erneutem Destillieren über Natrium analysiert. Sdp.₁₂ 43–43.5°.

$C_7H_{15}ON$ (129.2) Ber. C 65.07 H 11.70 N 10.84 Gef. C 64.88 H 11.67 N 10.98

2. Kondensation: 6.46 g (0.050 Mol) *N*-Methoxymethyl-piperidin wurden wie bei D mit der Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 25 ccm Wasser versetzt. Das Gemisch vom p_H 10.0±1 wurde nach der Methode B aufgearbeitet. Der Petroläther-Extrakt verbr. 22.3 ccm 2.0nHCl, entspr. 5.76 g *N*-Methoxymethyl-piperidin.

L. Kondensation von Antipyrin mit *N*-Methoxymethyl-piperidin nach Methode A

Durchführung analog H. Beim Trocknen der rohen Mannich-Base destillierten mehrere ccm eines farblosen Öles über.

M. Kondensation von Antipyrin mit *N*-Methoxymethyl-piperidin in Gegenwart von Säure nach Methode A

Die Lösung des Antipyrins in der 2.0n Säure wurde unter heftigem Rühren tropfenweise mit *N*-Methoxymethyl-piperidin versetzt. Es wurde nicht nur die Acidität mit Salzsäure und Essigsäure variiert, sondern auch die Reaktionszeit.

N. Kondensation von Antipyrin mit Methylen-di-piperidin in Gegenwart von Säure nach Methode A

1. Methylen-di-piperidin wurde nach Böhme und Kreutzkamp⁴⁾ aus Piperidin und Parafomaldehyd dargestellt.

2. Die Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 53.00 ccm (0.106 Mol) 2.0n HCl wurde wie üblich mit 9.98 ccm = 9.12 g (0.050 Mol) Methylen-di-piperidin tropfenweise versetzt.

O. Kondensation von Antipyrin mit Methylen-di-piperidin und Formaldehyd in Gegenwart von Säure nach Methode A

Die Lösung von 9.41 g (0.050 Mol) Antipyrin in 25.00 ccm (0.050 Mol) 2.0n HCl wurde tropfenweise zuerst mit 4.56 g (0.025 Mol) Methylen-di-piperidin, dann mit 1.9 ccm (0.025 Mol) 36-proz. Formalin versetzt.

P. Kondensationsversuche von Antipyrin mit piperidinomethan-sulfonsaurem Natrium nach Methode A

1. Darstellung von piperidinomethan-sulfonsaurem Natrium: Die Suspension von 31.22 g (0.3 Mol) $NaHSO_3$ in 35 ccm Wasser wurde mit 22.75 ccm (0.3 Mol) 36-proz. Formalin versetzt. Die warm filtrierte Lösung wurde mit 25.55 g (0.3 Mol) Piperidin vermischt. Unter starker Erwärmung schied sich ein Kristallbrei ab. Nach 12 Stdn. wurden die Kristalle abgesaugt, 4 Stdn. bei 2 Torr über konz. H_2SO_4 getrocknet und mit 50 ccm absol. Äther gewaschen. 62 g farbloser, glitzernder Kristalle, die bis 400° nicht schmolzen. Die wäsr. Lösung des Stoffes zeigte p_H 10.

1.0803 g des sulfonsauren Salzes wurden in wässriger Lösung mit 2.0n HCl (Tropäolin 00) titriert. Der Endpunkt war unscharf. Verbrauch: 2.25–2.30 ccm, entspr. 0.905–0.926 g piperidinomethan-sulfonsaurem Natrium. 0.7160 g wurden ebenso titriert. Verbrauch: 1.52–1.62 ccm, entspr. 0.612–0.652 g piperidinomethan-sulfonsaurem Natrium.

Da das Umkristallisieren der Verbindung unsicher ist¹⁰⁾, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

2. Die Lösung von 4.70 g (0.025 Mol) Antipyrin in 25 ccm Wasser wurde mit 6.03 g des Produkts P1., die nach der Titration 5.03 g (0.025 Mol) piperidinomethan-sulfonsaurem Natrium entsprechen, versetzt und 54 Stdn. bei Raum-Temperatur stehengelassen. Die Lösung vom p_H 8.5±0.5 wurde mit 4.2 ccm konz. HCl bis zum p_H 2.0±0.5 angeäuert und nach der Methode A aufgearbeitet.

Tafel 2. Resultate der Kondensationen

	Kondensationsansatz in Mol	T	t	Methode	pH	A in g	MB in g	MB in %	MDA in g
D.	0.050 P + 0.050 A + 0.050 F	25.0	2	B	9	8.99	0.56	3.93	
	0.050 P + 0.050 F + 0.050 A	25.0	2	B	9	9.09	0.44	3.09	
	0.050 P + 0.050 F + 0.050 A	25.0	2	B	9	9.04	0.56	3.93	
	0.050 P + 0.050 F + 0.050 A	25.0	2	B	9	8.63	0.47	3.30	
E.	0.050 P + 0.050 F + 0.050 A	25.0	2	A	9.0	8.23	1.64	11.51	
F ₁ .	0.050 P . HCl + 0.050 F + 0.050 A	25.0	2	A	5.0	3.57	8.80	61.75	
F ₂ .	0.050 P + 0.055 HCl + 0.050 F + 0.050 A ..	25.0	2	A	4.0	6.09	2.31	16.21	1.89
G ₂ .	0.05 OMP + 0.050 A	25.0	2	B	8.5	8.79	0.23	1.61	
	0.05 OMP + 0.050 A	25.0	2	B	8.5	8.87	0.23	1.61	
H.	0.05 OMP + 0.050 A	25.0	2	A	8.5	7.29	1.98	13.89	
J.	0.050 A + 0.050 HCl + 0.05 OMP	25.0	2	A	7.8	2.88	9.25	64.91	
	0.050 A + 0.0526 HCl + 0.05 OMP	25.0	2	A	5.7	2.64	10.00	70.17	
	0.050 A + 0.053 HCl + 0.05 OMP	25.0	2	A	5.4	2.70	10.02	70.32	
K ₂ .	0.050 A + 0.059 HOAc + 0.05 OMP	25.0	2	A	6.4	2.53	10.10	70.88	
	0.050 A + 0.059 HCl + 0.05 OMP	25.0	2	A	2.5	2.47	10.10	70.88	
	0.050 A + 0.059 HCl + 0.05 OMP*	25.0	2	A	2.5	2.80	9.81	68.84	
	0.050 A + 0.05 OMP + 0.059 HCl	25.0	2	A	2.5	4.35	8.00	56.17	0.36
	0.050 A + 0.050 MMP	25.0	2	B	10.0	9.03	0.29	2.01	
L.	0.050 A + 0.050 MMP	25.0	2	A	10.0	7.17	3.35	23.54	
M.	0.050 A + 0.059 HOAc + 0.050 MMP	25.0	2	A	6.4	2.77	10.07	70.66	
	0.050 A + 0.059 HCl + 0.050 MMP	25.0	2	A	2.0	1.78	11.68	82.04	
	0.050 A + 0.070 HCl + 0.050 MMP	25.0	2	A	1.0	2.25	10.99	77.12	
	0.050 A + 0.053 HCl + 0.050 MMP	25.0	0.5	A	3.0	3.69	9.55	67.00	
	0.050 A + 0.053 HCl + 0.050 MMP	25.0	1	A	3.0	3.38	10.33	72.46	
N ₂ .	0.050 A + 0.106 HCl + 0.050 PMP	25.0	2	A	2.0	2.31	11.56	81.16	
O.	0.050 A + 0.050 HCl + 0.025 PMP + 0.025 F	25.0	2	A	6.2	4.64	8.02	56.25	
P ₂ .	0.025 A + 0.025 PMSNa	25	54	A	8.5	4.33	0.34	4.73	
P ₃ .	0.025 A + 0.025 PMSNa	75	1	A	8.5	4.28	0.55	7.70	
P ₄ .	0.025 A + 0.025 NaOH + 0.025 PMSNa	25	26	A		4.40	0.33	4.56	
P ₅ .	0.025 A + 0.025 NaOH + 0.025 PMSNa	75	1	A		4.54	0.13	1.76	
P ₆ .	0.025 A + 0.0295 HCl + 0.025 PMSNa	25	73	A	4.0	4.43	0.41	5.78	
P ₇ .	0.025 A + 0.0295 HCl + 0.025 PMSNa	75	1	A	4.0	3.58	1.06	22.78	

Erläuterungen: D. - P₇. Kennzeichen der Unterabschnitte im experimentellen Teil. P = Piperidin, F = Formaldehyd, A = Antipyrin, OMP = N-Hydroxymethyl-piperidin, MMP = N-Methoxymethyl-piperidin, PMP = N-Piperidinomethyl-piperidin, MDA = Methylen-di-antipyrin, PMSNa = piperidinomethan-sulfonsaures Na, T = Temperatur in °C, t = Reaktionszeit in Stunden, MB = Mannich-Base Piperidinomethyl-antipyrin, * = HCl und OMP gemeinsam eingetropft.

Beim Trocknen der rohen Mannich-Base destillierten etwa 2 ccm Methylen-di-piperidin über.

3. Wie P 2., aber bei $75 \pm 5^\circ$. Beim isolierten Roh-Antipyrin konnte durch Auf trennung wie bei F 1. bewiesen werden, daß die titrierte Base aus VI bestand. Beim Trocknen der rohen Mannich-Base destillierten etwa 2 ccm Methylen-di-piperidin über.

4. Wie P 2., aber zusätzlich 12.5 ccm (0.025 Mol) 2nNaOH. In dem Reaktionsgemisch schieden sich Ölträpfchen (wahrscheinlich III) ab. Etwa 2 ccm III destillierten über.

5. Wie P 4., aber 1 Stde. bei $75 \pm 5^\circ$. Unter Abscheidung von Ölträpfchen trat Gelbfärbung ein. Etwa 2 ccm III wurden abdestilliert.

6. Wie P 2., aber zusätzlich 14.75 ccm (0.0295 Mol) 2.0 n HCl. Etwa 2 ccm III wurden abdestilliert.

7. Wie P 6., aber 1 Stde. bei $75 \pm 5^\circ$. Dabei trat Geruch nach SO_2 auf. Etwa 1 ccm III wurde abdestilliert.

14. Heinrich Hellmann und Otto Schumacher: Über den Mechanismus der Kondensationsreaktionen von Dialkylaminomethyl-antipyrin und dessen Jodmethylat¹⁾

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 18. Oktober 1955)

Das Jodmethylat des *N*-Dimethylaminomethyl-antipyrins besitzt die Fähigkeit zur *C*-Alkylierung. Bei Umsetzung mit den Natriumsalzen der Blausäure, des Formamino-malonesters und des Nitromalonesters überträgt es seine Antipyrilmethyl-Gruppe auf diese nucleophilen Reaktionspartner. Dagegen wirken die tertiären Mannich-Basen selbst nicht direkt *C*-alkylierend. Bei der Kondensation von Dimethylaminomethyl-antipyrin mit Formamino-malonester bildet sich primär aus den Komponenten das Antipyrilmethyl-trimethylammoniumsalz des Formamino-malonsäure-halbesters, dessen quartäres Ammoniumion erst als alkylierendes Agens fungiert.

Gewisse tertiäre Amine und quartäre Ammoniumsalze haben sich in neuerer Zeit vielfach als Alkylierungsmittel H-acider Verbindungen bewährt²⁾. Die Mechanismen dieser Alkylierungsreaktionen sind weitgehend aufgeklärt worden, so daß die Erfolgsschancen der Reaktionen mit großer Sicherheit an Hand der Konstitution der betreffenden Amine und Ammoniumsalze abgeschätzt werden können. Die Voraussetzungen für das Gelingen solcher Alkylierungen und die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten sind in der X. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ in gedrängter Form dargestellt worden.

Bei den bisher mit tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen durchgeföhrten Kondensationen handelt es sich vorzugsweise um Alkylierungen C-H-acider Verbindungen, darunter auch aliphatischer Nitroverbindungen. So haben B. Reichert und H. Posemann³⁾ Nitromethan mit tertiären Mannich-Basen von Aceton, Cyclohexanon, Acetophenon und substituierten Acetophenonen in siedendem Methanol in Gegenwart

¹⁾ XI. Mitteil. der Reihe „Synthesen mit tertiären Mannich-Basen“; X. Mitteil.: H. Hellmann u. E. Folz, Chem. Ber. 88, 1944 [1955].

²⁾ Zusammenfassende Darstellungen: H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 [1953]; J. H. Brewster u. E. L. Eliel, Org. Reactions 7, 99 [1953].

³⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 275, 67 [1937].