

287. Heinrich Hellmann und Edith Folz: Kondensationen mit Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester-jodmethylat¹⁾. Ein Beitrag zum Chemismus der Kondensationsreaktionen quartärer Ammoniumsalze

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 2. Juni 1956)

Die quartären Ammoniumsalze der Mannich-Basen von Acylamino-malonestern (I) können unter bestimmten Voraussetzungen mit N-H-, S-H- und C-H-aciden Verbindungen kondensieren, obwohl sie kein mesomeres Carbenium-Ion zu bilden vermögen. Die Kondensation gelingt nur in wässriger bzw. alkoholischer Lösung in Gegenwart von basischen Kondensationsmitteln und geht in der Weise vonstatten, daß das Ammoniumsalz des Esters durch den Angriff von OH^\ominus bzw. $\text{OC}_2\text{H}_5^\ominus$ Decarbäthoxylierung und anschließend (oder gleichzeitig) Trimethylamin-Eliminierung unter Bildung von α -Acylamino-acrylester erfährt, welcher seinerseits den H-aciden Kondensationspartner addiert.

Im Versuchsteil wird ferner die Darstellung tertiärer Mannich-Basen von Acylamino-malonsäure-dimethylestern beschrieben.

Alkylierungen H-acider Verbindungen mit Hilfe von quartären Ammoniumsalzen gelingen unter relativ milden Bedingungen im allgemeinen nur dann, wenn die Abspaltung des zu übertragenden Alkylrestes aus dem Verbands des Ammonium-Kations als Carbenium-Ion durch eine Resonanzstabilisierung dieses Ions erleichtert wird. Diese Begünstigung ist bei quartären Salzen von Esterbasen des Typs I nicht gegeben, so daß solche Ammoniumsalze schlechte Alkylierungsmittel sein sollten. Dennoch sind mit diesen quartären Salzen Aminosäure-Synthesen durchgeführt worden, die zum Teil sogar recht glatt und mit guten Ausbeuten verlaufen. Diese Befunde erwecken den Anschein, als ob sich quartäre Ammoniumsalze mit geeigneten Reaktionspartnern – gegebenenfalls sogar unter recht milden Bedingungen – doch im Sinne einer direkten Alkylierung umsetzen könnten, ohne daß die Reaktion durch eine Mesomerie des zu übertragenden Alkylrestes begünstigt sein müßte, und sie wären damit geeignet, die Allgemeingültigkeit der Gesetzmäßigkeiten bei den Alkylierungen mit quartären Ammoniumsalzen in Zweifel zu ziehen und deren Wert für den Synthetiker erheblich zu verringern. Aus diesem Grunde haben wir uns mit der Aufklärung der Reaktionsmechanismen, welche den Kondensationsreaktionen der quartären Salze der Mannich-Basen von Acylamino-malonestern (I) zugrunde liegen, beschäftigt.

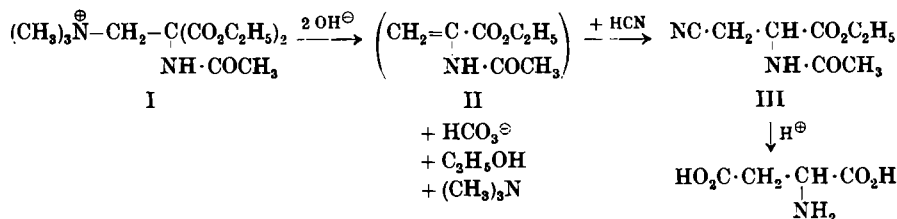
In einer früheren Arbeit²⁾ haben wir bereits den Mechanismus der von R. O. Atkinson³⁾ beschriebenen Synthese von Asparaginsäure aus I und Natriumcyanid aufgeklärt und damit zeigen können, daß er den bekannten Gesetzmäßigkeiten nicht widerspricht. Die Kondensation geht hier in der Weise vonstatten, daß die Trimethylamin-Abspaltung unter Decarbäthoxy-

¹⁾ XII. Mitteil. der Reihe: Synthesen mit tertiären Mannich-Basen; vergl. XI. Mitteil.: H. Hellmann u. O. Schumacher, Chem. Ber. 89, 95 [1956].

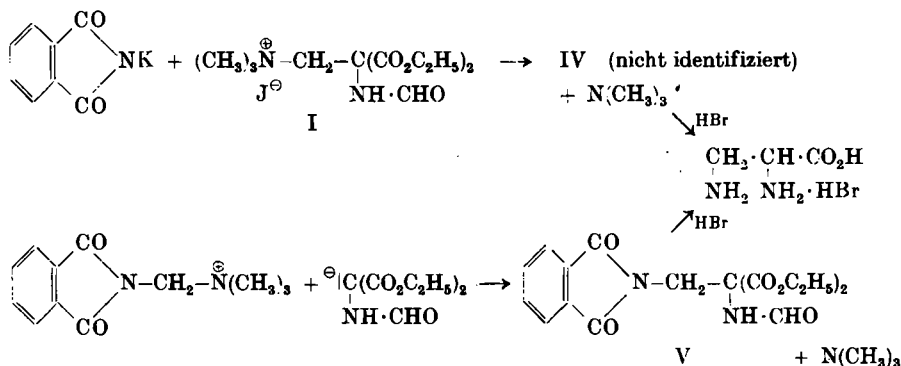
²⁾ H. Hellmann u. E. Folz, Chem. Ber. 88, 1944 [1955].

³⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 3317.

lierung des Malonesters erfolgt, wobei α -Acetamino-acrylester (II) resultiert, welcher das Cyanid durch Michael-Addition aufnimmt. Das Addukt (III) konnte in Substanz gefaßt werden:



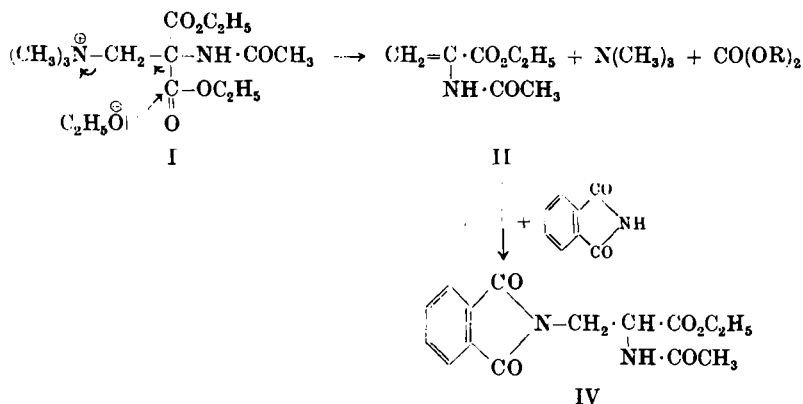
Während wir mit der Untersuchung dieses Reaktionsverlaufs beschäftigt waren, wurden weitere Kondensationen quartärer Salze dieses Typs (I) bekannt. So haben wir selbst⁴⁾ durch 40stdg. Kochen mit Phthalimidkalium in absol. Alkohol unter Entwicklung von Trimethylamin ein damals nicht rein isoliertes und näher charakterisiertes Produkt IV erhalten, welches bei Totalhydrolyse mit Bromwasserstoffsäure in 32-proz. Gesamtausbeute zu α,β -Diamino-propionsäure führte. Damals wurde das Kondensationsprodukt IV für identisch mit dem durch Kondensation des Jodmethylats von Dimethylaminomethyl-phthalimid und Natrium-formamino-malonester in 5 Stdn. in 88-proz. Ausbeute erhältlichen Phthalimidomethyl-formamino-malonester (V) gehalten:



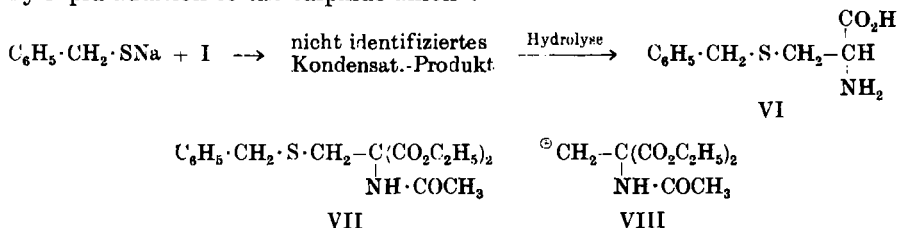
Eine sorgfältige Nacharbeitung der Umsetzung von I mit Phthalimidkalium in absol. Äthanol führte zu dem Ergebnis, daß bereits nach 3stdg. Reaktionsdauer 80 % Trimethylamin entwickelt worden waren. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde im Destillat Kohlensäureester gefunden. Aus dem Rückstand konnte nach Chromatographie in 52-proz. Ausbeute kristallisierter β -Phthalimido- α -acetamino-propionsäureester (IV) erhalten werden. Somit führen die beiden Umsetzungen zu verschiedenen Produkten. Für den Chemismus der Bildung von IV ergibt sich daraus in völliger Analogie zur Atkinsonschen Asparaginsäure-Synthese, daß das quartäre Ammonium-

⁴⁾ H. Hellmann, I. Löschmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 87, 1693 [1954].

Ion des Esters primär unter dem Angriff des Äthylat-Ions Decarboxylierung und darauf (oder gleichzeitig) Trimethylamin-Abspaltung erfährt, wobei α -Acetamino-acrylester (II) entsteht, welcher das Phthalimid addiert:



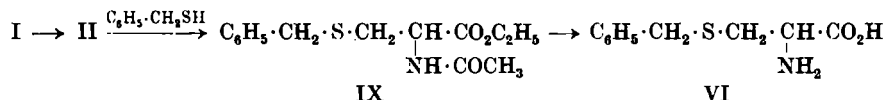
R. O. Atkinson, F. Poppelsdorf und G. Williams⁵⁾ fanden in der Umsetzung des Jodmethylats I mit Natrium-benzylmercaptid eine ergiebige Synthese für *S*-Benzyl-cystein (VI). Sie vermuten in dem von ihnen nicht identifizierten, im Rohzustande hydrolysierten Kondensationsprodukt den Benzylmercaptomethyl-acetamino-malonester (VII), und diskutieren dessen Entstehungsweise in der Form, „that fission may occur through the agency of a proton donor by donation of an electron pair from the β -carbon atom to the nitrogen to form a highly reactive transient carbonium cation (VIII), followed by rapid addition to the sulphide anion“.



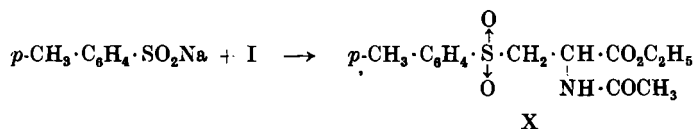
Da wir einen solchen Mechanismus unter Einbeziehung des nicht resonanzstabilisierten Carbenium-Ions (VIII) von Anfang an für sehr unwahrscheinlich hielten und vielmehr auf Grund der an den beschriebenen Beispielen gewonnenen Erfahrungen auch hier im Initialschritt eine Decarbäthoxylierung vermuteten, haben wir die Kondensation des Jodmethylats I mit Natrium-benzylmercaptid eingehend untersucht. Bereits nach $2\frac{1}{2}$ Stunden waren 85 % Trimethylamin aus dem Ammonium-Ion in Freiheit gesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde Kohlensäureester durch Geruch und Überführen in Bariumcarbonat identifiziert, womit die vermutete Decarbäthoxylierung nachgewiesen war. In der Tat erwies sich das aus dem

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1953, 580.

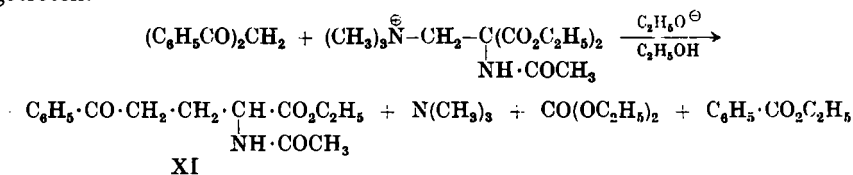
Rückstand in 70-proz. Ausbeute gewonnene kristallisierte Kondensationsprodukt als β -Benzylmercapto- α -acetamino-propionsäure-äthylester (IX). Es bedarf also nicht der von den englischen Autoren angegebenen Reaktionsdauer von 130 Stunden. Die Benzylcystein-Synthese von Atkinson und Mitarbeitern verläuft somit nach dem Schema:



In entsprechender Weise haben wir das Jodmethylat I mit dem Natriumsalz der *p*-Toluolsulfinsäure umgesetzt und dabei ebenfalls eine Schwefel-Alkylierung erreicht. Wiederum wurde als Reaktionsprodukt nicht ein substituierter Malonester sondern dessen Decarbäthoxylierungsprodukt, nämlich β -*p*-Toluolsulfonyl- α -acetamino-propionsäureester (X), erhalten:



Nachdem so an verschiedenen Beispielen gezeigt worden war, daß die Jodmethylate von Mannich-Basen der Acylamino-malonester mit Erfolg für Kondensationen mit N-H- und S-H-aciden Verbindungen sowie mit Alkalicyanid herangezogen werden können, sofern man dem Ammonium-Ion der Esterbase durch Angriff des OH^\ominus bzw. des $\text{OC}_2\text{H}_5^\ominus$ die Decarbäthoxylierung und Trimethylamin-Eliminierung unter Übergang in einen Acylamino-acrylester ermöglicht, welcher seinerseits den Kondensationspartner durch Michael-Addition aufzunehmen vermag, schien es reizvoll, Kondensationen mit ausgesprochen C-H-aciden Verbindungen zu versuchen. Solche Versuche haben wir bereits in früheren Jahren, als wir noch keine Anhaltspunkte über den Reaktionsmechanismus hatten, ohne Erfolg durchgeführt. Bei erneuten Versuchen zeigte es sich, daß Kondensationen dieser Art in der Tat zu verwirklichten sind, wenn man die Voraussetzungen für den erkannten Chemismus erfüllt. So konnte Dibenzoylmethan mit dem Jodmethylat I in absol. Äthanol bei Anwendung der 1.5 mol. Menge Natriums glatt kondensiert werden. Bereits nach 2 Stdn. waren 92 % d. Th. an Trimethylamin entwickelt. Das abdestillierte Lösungsmittel enthielt reichliche Mengen an Kohlensäureester. Das kristallinisch in 50-proz. Ausbeute isolierte Reaktionsprodukt erwies sich als γ -Benzoyl- α -acetamino-buttersäureester (XI). Bei der Kondensation war also nicht nur Decarbäthoxylierung sondern auch Debenzoylierung eingetreten.



Als wir vor Jahren die Darstellung von tertiären Mannich-Basen der Acylamino-malonester⁶⁾ und bald darauf die Synthese von Tryptophan⁷⁾ und Glutaminsäure⁸⁾ mit Hilfe dieser Esterbasen beschrieben, waren wir davon überzeugt, durch die Kondensationen mit diesen Basen ein neues verallgemeinerungsfähiges Prinzip der Aminosäure-Synthese gefunden zu haben, dessen Besonderheit in der Anheftung des Alanin-Restes, der ja in diesen Esterbasen cachiert vorhanden ist, an H-acide Verbindungen liegt. Diese Eigenart schien von Interesse, da die meisten natürlichen Aminosäuren als substituierte Alanine aufgefaßt werden können. Das Mißlingen verschiedener anderer Versuche zu Aminosäure-Synthesen⁹⁾, für welche die gleichen günstigen Voraussetzungen gegeben zu sein schienen wie für die Tryptophan- und Glutaminsäure-Synthese, zwang zu einer intensiven Beschäftigung mit dem Chemismus der Alkylierungsreaktionen der tertiären Amine und quartären Ammoniumsalze¹⁰⁾. Dabei wurde gefunden, daß die Esterbasen nicht nach dem oben erwähnten Aminosäure-Synthese-Prinzip reagieren können, weil ihnen die direkte Alkylierung nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus versperrt ist, und daß den Kondensationen bei den gelungenen Synthesen eine Transaminomethylierung vorausgeht¹¹⁾. Nach unserer heutigen Kenntnis vom Chemismus der Alkylierungsreaktionen der quartären Ammoniumsalze sollten, wie eingangs erwähnt, auch die quartären Salze der Esterbasen nicht instande sein, nach dem obigen Aminosäure-Synthese-Prinzip zu kondensieren, weil sie kein mesomeres Carbenium-Ion aus ihrem Ammonium-Ion abspalten können. Die oben beschriebene Untersuchung der Reaktionsweise des Jodmethylats des Dimethylaminomethyl-acetamino-malonester hat gezeigt, daß diese Salze bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen intermediär Acylamino-acrylester bilden können, welche H-acide – und zwar auch C-H-acide – Reaktionspartner zu addieren vermögen, womit dem ursprünglich postulierten Prinzip doch entsprochen wird. Inzwischen sind mit dieser Methode weitere Aminosäure-Synthesen, denen präparative Bedeutung zukommen dürfte, durchgeführt worden; darüber soll in Kürze berichtet werden. Wie bereits erwähnt, sind frühere Versuche zu solchen Synthesen fehlgeschlagen; erst die eingehende Beschäftigung mit dem zugrunde liegenden Reaktionsmechanismus hat ihre einfache Verwirklichung ermöglicht. Diese Tatsache dürfte das Studium von Reaktionsmechanismen unter Zuhilfenahme elektronentheoretischer Erkenntnisse auch aus der Perspektive des Praktikers als sinnvoll erscheinen lassen.

Vor einiger Zeit haben wir¹²⁾ die Acylamino-malonsäure-dimethylester an Stelle der sonst üblichen Äthylester wegen der einfacheren und ergiebigeren Darstellbarkeit empfohlen. Im Rahmen der hier beschriebenen Versuche wurden auch die Mannich-Basen dieser Methylester dargestellt, worüber im Versuchsteil berichtet wird.

Beschreibung der Versuche

Mannich-Basen von Acylamino-malonsäure-dimethylestern

Piperidinomethyl-acetamino-malonsäure-dimethylester: Zu 0.94 g (0.005 Mol) Acetamino-malonsäure-dimethylester werden 0.43 g (0.005 Mol) Piperidin und 0.5 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung gegeben. Nach kurzem Umrühren erstarrt die Lösung. Es wird scharf abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 96–97°. Ausb. 1.3 g (90% d.Th.).

$C_{13}H_{22}O_5N_2$ (286.3) Ber. C 54.53 H 7.75 N 9.78 Gef. C 54.68 H 7.73 N 9.81

⁶⁾ A. Butenandt u. H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 168 [1949].

⁷⁾ A. Butenandt, H. Hellmann u. E. Renz, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 175 [1949].

⁸⁾ H. Hellmann u. E. Brendle, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 235 [1951].

⁹⁾ H. Hellmann u. E. Renz, Chem. Ber. 84, 901 [1951].

¹⁰⁾ H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 [1953].

¹¹⁾ H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

¹²⁾ H. Hellmann u. F. Lingens, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 297, 283 [1954].

Diäthylaminomethyl-acetamino-malonsäure-dimethylester: Das Gemisch von 1.89 g (0.01 Mol) Acetamino-malonsäure-dimethylester, 0.8 ccm (0.01 Mol) Diäthylamin und 1 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung kristallisiert nach kurzem Stehenlassen im Eisschrank. Die Kristalle werden scharf abgesaugt, im Vak.-Exsiccator über P_2O_5 getrocknet und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 79°. Ausb. 1.6 g (58% d.Th.).

$C_{12}H_{22}O_5N_2$ (274.3) Ber. C 52.54 H 8.08 N 10.21 Gef. C 52.47 H 8.01 N 9.98

Dimethylaminomethyl-acetamino-malonsäure-dimethylester: 1.89 g (0.01 Mol) Acetamino-malonsäure-dimethylester, 0.81 g (0.01 Mol) Dimethylamin-hydrochlorid und 1 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung werden zusammengegeben und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 2 Stdn. wird bei -10° mit 20-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und die Base in Äther aufgenommen. Nach Verdampfen des Äthers bleibt die Base als leicht kristallisierender Rückstand zurück. Sie kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Schmp. 92°. Ausb. 1.2 g (50% d.Th.).

$C_{10}H_{18}O_5N_2$ (246.3) Ber. C 48.77 H 7.37 N 11.38 Gef. C 48.91 H 7.44 N 11.28

Jodmethylat: Die Lösung von 1.2 g (0.005 Mol) Dimethylaminomethyl-acetamino-malonsäure-dimethylester in 5 ccm absol. Äthanol wird mit 0.49 ccm (0.0075 Mol) Methyljodid versetzt und 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das ausgefallene Jodmethylat wird abgesaugt und mit absol. Äthanol nachgewaschen. Auch die Analysenprobe wurde nicht weiter gereinigt. Zers.-P. ca. 370°. Ausb. 1.8 g (46.4% d.Th.).

$C_{11}H_{21}O_5N_2J$ (388.2) Ber. C 34.02 H 5.45 N 7.22 J 32.69

Gef. C 33.80 H 5.78 N 6.88 J 32.59

Piperidinomethyl-formamino-malonsäure-dimethylester: Zu 1.74 g (0.01 Mol) Formamino-malonsäure-dimethylester werden 0.84 g (0.01 Mol) Piperidin und 1 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung gegeben. Die Komponenten gehen unter starker Erwärmung in Lösung. Die beim Abkühlen auskristallisierende Mannich-Base wird scharf abgesaugt, über P_2O_5 getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 133–134°. Ausb. 2.4 g (88.2% d.Th.).

$C_{12}H_{20}O_5N_2$ (272.3) Ber. C 52.93 H 7.40 N 10.29 Gef. C 53.08 H 7.57 N 10.37

Diäthylaminomethyl-formamino-malonsäure-dimethylester: 1.74 g (0.01 Mol) Formamino-malonsäure-dimethylester, 0.73 g (0.01 Mol) Diäthylamin und 1 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung werden zusammengegeben. Das Gemisch erwärmt sich, und der Ester geht in Lösung. Nach kurzem Aufbewahren im Eisschrank kristallisiert die Mannich-Base aus. Sie ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Benzol, Cyclohexan, schwer löslich in Petroläther und Hexan. Die Analysenprobe wurde aus Hexan umkristallisiert. Schmp. 109–110°. Ausb. 1.8 g (69.3% d.Th.).

$C_{11}H_{20}O_5N_2$ (260.3) Ber. N 10.76 Gef. N 10.79

Dimethylaminomethyl-formamino-malonsäure-dimethylester: 1.74 g (0.01 Mol) Formamino-malonester werden zu 0.81 g (0.01 Mol) Dimethylamin-hydrochlorid und 1 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung in 3 ccm Eisessig gegeben. Nach 4 Stdn. wird die Lösung auf -10° gekühlt und mit 20-proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Die Base wird in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Base ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, löslich in Benzol und schwer löslich in Petroläther und Hexan. Zur Analyse wurde aus einem Gemisch aus Hexan und Benzol umkristallisiert. Schmp. 127–128°. Ausb. 1.1 g (47.4% d.Th.).

$C_9H_{16}O_5N_2$ (232.2) Ber. C 46.54 H 6.95 N 12.06 Gef. C 46.84 H 7.02 N 11.84

Kondensationsreaktionen

β -Phthalimido- α -acetamino-propionsäure-äthylester (IV): 4.16 g (0.01 Mol) Jodmethylat I wurden mit 1.97 g (0.01 Mol) Phthalimidkalium in 30 ccm absol. Äthanol 3 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Während der Reaktion

wurde Stickstoff durch die Lösung geleitet und das entwickelte Amin in der Vorlage gegen Phenolphthalein mit n_{10} HCl neutralisiert. Während dieser Zeit wurden 80% d.Th. an Trimethylamin nachgewiesen. Für die Dauer einer halben Stunde wurde eine alkoholische Pikrinsäurelösung vorgelegt und dabei 200 mg (7% d.Th.) eines Pikrats vom Schmp. 223° isoliert, das mit Trimethylamin-pikrat keine Schmelzpunktsdepression ergab.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft und dann der Rückstand 3 mal mit je 15 ccm heißem Benzol ausgezogen. Die Benzol-Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in 50 ccm Methanol gelöst. Diese Lösung wurde an einer basischen Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Die ersten 6 Fraktionen von je 5 ccm Lösung enthielten insgesamt 1.6 g (52.2% d.Th.) an IV, das leicht löslich ist in Methanol, Äthanol, Benzol, schwer in Wasser. Schmp. 162°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$ (304.3) Ber. C 59.20 H 5.30 N 9.21 Gef. C 59.13 H 5.38 N 9.34

β -Benzylmercapto- α -acetamino-propionsäure-äthylester (IX): 4.16 g (0.01 Mol) Jodmethylat I wurden mit 1.24 g (0.01 Mol) Benzylmercaptan in einer Lösung von 0.23 g Natrium in 30 ccm absol. Äthanol $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Während der Reaktionszeit wurde Stickstoff durch die Lösung geleitet und das entstehende Amin in der Vorlage gegen Phenolphthalein mit n_{10} HCl neutralisiert. Es ließen sich in der angegebenen Zeit 85% an Amin nachweisen.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ließ sich im Destillat mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung Kohlensäureester nachweisen.

Der Rückstand wurde mit 20 ccm Wasser versetzt und die wäbr. Lösung 3 mal mit je 15 ccm Benzol ausgezogen. Die Benzol-Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und dann das Benzol i. Vak. entfernt. Der Rückstand kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Der β -Benzylmercapto- α -acetamino-propionester (IX) ist leicht löslich in Benzol, Cyclohexan, löslich in Äthanol, schwer löslich in Wasser und Petroläther. Schmp. 75°. Ausb. 2.0 g (74% d.Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NS}$ (281.8) Ber. C 59.78 H 6.80 N 4.98 S 11.39

Gef. C 59.93 H 6.87 N 4.92 S 11.14

Bei einem Ansatz in absol. Methanol trat während der Reaktion Umesterung ein. Die Aufarbeitung war die gleiche wie bei dem vorhergehenden Versuch. Schmp. 81°. Ausb. 2.02 g (76% d.Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NS}$ (267.3) Ber. C 58.41 H 6.41 N 5.24 S 11.99

Gef. C 59.08 H 6.78 N 5.25 S 11.60

N-Acetyl-*S*-benzyl-cystein: 0.281 g β -Benzylmercapto- α -acetamino-propionester (IX) wurden mit 5 ccm $2n$ NaOH $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Neutralisieren mit $2n$ HCl fiel *N*-Acetyl-*S*-benzyl-cystein¹³⁾ vom Schmp. 156–157° in einer Ausb. von 0.220 g (87.2% d.Th.) in feinen Nadeln aus.

β -*p*-Toluolsulfonyl- α -acetamino-propionsäureester (X): Zu einer Lösung von 0.4 g (0.01 Mol) Natriumhydroxyd in einem Gemisch 27 ccm Äthanol und 3 ccm Wasser gab man 4.16 g (0.01 Mol) Jodmethylat I und 1.8 g (0.01 Mol) Toluolsulfinsäure, die sich beim Erwärmen langsam auflöste. Es wurde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und während der Reaktion Stickstoff durchgeleitet, um die Amin-Entwicklung besser verfolgen zu können.

Im Laufe von 2 Stdn. konnten 85% an Amin durch Titration nachgewiesen werden.

Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand über Nacht im Vak.-Exsiccator über CaCl_2 von den Alkoholresten befreit. Nach Zugabe von 15 ccm Wasser löste sich der Rückstand völlig auf. Beim Aufkochen mit Tierkohle wurde die zäh-schleimige Lösung klar, und nach einigen Stunden Stehenlassens im Eisschrank kristallisierte das Kondensationsprodukt in langen Nadeln aus. Schmp. 152°. Ausb. 320 mg (10% d.Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{NS}$ (313.8) Ber. N 4.46 S 10.21 Gef. N 4.41 S 10.09

γ -Benzoyl- α -acetamino-buttersäureester (XI): 4.16 g (0.01 Mol) Jodmethylat I wurden mit 2.24 g Dibenzoylmethan in einer Lösung von 0.35 g (0.015 Mol) Natrium in 30 ccm absol. Äthanol erhitzt. Während der Versuchsdauer wurde

¹³⁾ G. J. Shiple u. C. P. Sherwin, J. biol. Chemistry 55, 681 [1923].

Stickstoff durchgeleitet und das entstehende Amin in der Vorlage mit n_{10} HCl gegen Phenolphthalein titriert. Im Verlaufe von 2 Std. konnten 92% an Amin nachgewiesen werden. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft und das Destillat mit einer wäßr. Bariumhydroxyd-Lösung versetzt. Es fiel ein starker Niederschlag an Bariumcarbonat aus, der sich in verd. Salzsäure unter Aufschäumen vollständig löste.

Zum Rückstand wurden 15 cm Wasser gegeben. Es blieb eine wasserunlösliche Substanz zurück, die sich nicht in Äther aufnehmen ließ. Der Äther wurde über der wäßr. Lösung belassen, und beide Phasen wurden abfiltriert. Die Substanz läßt sich aus heißem Wasser umkristallisieren. Schmp. 112°. Ausb. 1.39 g (50% d. Th.).

$C_{15}H_{10}O_4N$ (277.3) Ber. C 64.96 H 6.91 N 5.05 Gef. C 64.79 H 6.87 N 5.16

288. Dieter Klamann*) und Helmuth Bertsch: Notiz über Darstellung, Eigenschaften und Alkylierung von *p*-Toluolsulfonamiden

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

(Eingegangen am 28. Mai 1956)

Günstige Darstellungsvorschriften der *p*-Toluolsulfonyl-Verbindungen einiger *p*-substituierter Aniline, *N*-Äthylaniline sowie einer Reihe heterocyclischer und hydrierter heterocyclischer Basen werden mitgeteilt und die Produkte charakterisiert. Zur Stickstoff-Alkylierung sekundärer Sulfonamide erwiesen sich wiederum *p*-Toluolsulfonsäureester als besonders geeignet.

Zur Durchführung von systematischen Untersuchungen über nucleophile Austauschreaktionen am Sulfonylschwefel von Sulfonsäure-Verbindungen, über die in Kürze berichtet werden wird¹⁾, war es erforderlich, die *p*-Toluolsulfonyl-Derivate einer großen Zahl von Aminen darzustellen. Im folgenden soll über die bisher nicht beschriebenen Verbindungen sowie über Darstellungsmethoden und Stickstoff-Alkylierungen dieser und anderer Sulfonamide berichtet werden.

Die Umsetzung von Tosylchlorid mit Aminen in Gegenwart von Natronlauge und Aceton lieferte bei der Darstellung des *p*-Toluolsulfonsäure-*p*-chloranilids und des -*p*-anisidids nicht nur die Monosulfonamide in 78-proz. Ausbeute, sondern auch 8–12% der bisher nicht dargestellten Bis-[*p*-toluolsulfonyl]-Verbindungen (vergl. Tafel 1). Von den beiden isomorphen Formen des *p*-Chloranilids (Schmp. 95° bzw. 122°²⁾) erhielten wir stets die niedrigschmelzende^{2a)}.

*) Neue Anschrift: Institut für Technische Chemie der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg.

¹⁾ Vergl. hierzu: D. Klamann, Angew. Chem. 67, 719 [1955].

²⁾ J. Halberkann, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1846 [1921]; F. H. S. Curd u. F. L. Rose, J. chem. Soc. [London] 1946, 734.

^{2a)} Zusatz b. d. Korr.: Bei Darstellungen des *p*-Anisidids und *p*-Chloranilids ohne Aceton (Einsatzmengen: 1 Mol Amin und 1.1 Mol Tosylchlorid) wurden die Bis-Verbindungen in wesentlich geringerem Ausmaß gebildet (*p*-Chloranilin: 87.7% d. Th. Mono- und 1.5% Bis-Verb.; *p*-Anisidin: 89.8% d. Th. Mono- und 0.6% Bis-Verb.). Beim *p*-Chloranilid entstand diesfalls ausschließlich die höherschmelzende Form.