

0,5 Mol **6a** bzw. **6b** löst man in 200 ml n-Butanol und gibt unter Rühren 1,2 Mol des jeweiligen Amins (Hydrazins) zu. Anschließend hält man 2 Std. bei 100°, läßt abkühlen und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von 100 ml Wasser. Man saugt ab und kristallisiert um.

Die Autoren danken Frl. G. Voit für die sorgfältige Ausführung der präparativen Arbeiten.

Anschrift: T. Denzel, 85 Nürnberg, Bayreuther Str. 13a

[Ph 127]

G. Schwenker, H. Meyer und S. Stauß

Zur Hydroxymethylierung schwach C-H-acider Verbindungen

Aus dem Pharmaz.-Chem. Institut der Universität Karlsruhe
(Eingegangen am 16. November 1971)

4-Methoxyphenylelessigsäureäthylester und Phenylelessigsäurediäthylamid reagieren bei Raumtemp. in DMSO in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumäthylat mit Paraformaldehyd zu 4-Methoxytropasäureäthylester bzw. Tropasäurediäthylamid.

Hydroxymethylation of Weak C-H-Acidic Compounds

Ethyl-4-methoxyphenylacetate and diethylphenylacetamide react at room temp. in DMSO in the presence of catalytic amounts of sodium ethylate with paraformaldehyde to give ethyl 4-methoxytropate and diethyltropamide resp.

Wie bereits früher gezeigt werden konnte¹⁻⁴, reagieren Phenylelessigsäureester in DMSO unter basischer Katalyse mit aliphatischen Aldehyden zu β -Hydroxy- α -phenylalkancarbonsäureestern. Es war daher von Interesse, ob diese Reaktion auch noch dann abläuft, wenn die C-H-Acidität der Methylengruppe noch weiter verringert wird. Dies kann z.B. dadurch geschehen, daß in p-Stellung des Phenylrestes Substituenten mit +M-Effekt eingeführt werden oder daß man die Alkoxy-carbonylgruppe durch weniger aktive Carbonylgruppen, z.B. die Säureamidgruppe, ersetzt.

Die Umsetzung von 4-Methoxyphenylelessigsäureäthylester in DMSO mit der äquivalenten Menge Paraformaldehyd unter Zusatz katalytischer Mengen Natrium-

1 G. Schwenker, W. Prenntzell, U. Gassner u. R. Gerber, Chem. Ber. 99, 2407 (1966).

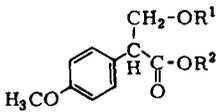
2 G. Schwenker u. R. Gerber, Chem. Ber. 100, 2460 (1967).

3 G. Schwenker u. R. Gerber, Chem. Ber. 101, 2375 (1968).

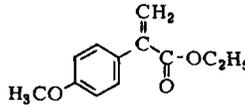
4 R. Gerber u. G. Schwenker, Pharmazie 25, 411 (1970).

äthylat ergab nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemp. und Abziehen des Lösungsmittels ein Öl, das bei der Destillation im Feinvakuum 4-Methoxy-tropasäureäthylester (1) in einer Ausbeute von 41% lieferte. Das IR- und das NMR-Spektrum bestätigen die angenommene Struktur.

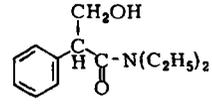
1 lieferte ein kristallines Tosylat (2) sowie nach Hydrolyse die zugrunde liegende Carbonsäure 3, deren Elementaranalysen gut stimmende Werte ergaben. Aus 2 konnte durch Kochen in Pyridin der in der Literatur bereits beschriebene 4-Methoxy-atropasäureäthylester⁵⁾ (4) erhalten werden.



- 1 $R^1 = H$ $R^2 = C_2H_5$
 2 $R^1 = Ts$ $R^2 = C_2H_5$
 3 $R^1 = H$ $R^2 = H$
 $Ts = -SO_2C_6H_4CH_3(p)$



4



5

Die Umsetzung von Phenylethylsäurediäthylamid mit Paraformaldehyd (1,2 Mol) unter im übrigen gleichen Bedingungen ergab Tropasäurediäthylamid (5) in 51proz. Ausbeute als bald erstarrendes Öl. Der Schmp. stimmte mit dem in der Literatur angegebenen⁶⁾ überein, die Elementaranalyse ergab gut stimmende Werte.

Es ergibt sich daher der überraschende Befund, daß auch die gegenüber Phenylethylsäureestern noch weniger C-H-aciden Verbindungen 4-Methoxyphenylethylsäureäthylester und Phenylethylsäurediäthylamid unter den gleichen milden Bedingungen glatt reagieren.

Beschreibung der Versuche

1. 4-Methoxytropasäureäthylester (1)

38,8 g (0,2 Mol) 4-Methoxyphenylethylsäureäthylester wurden zusammen mit 6,0 g Paraformaldehyd und 20 ml 0,5 m Natriumäthylat in 200 ml DMSO bei Raumtemp. 1/2Std. stehengelassen, mit Eisessig neutralisiert, die Hauptmenge DMSO i.Vak. abgezogen, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Abziehen des Äthers hinterblieben 37,4 g eines Öls, das im Feinvak. bei 0,1 Torr fraktioniert destilliert wurde. Die zwischen 130 und 135° siedende Fraktion erwies sich als 98% rein (GC). Ausbeute 18,8 g = 41% d.Th.

IR-Spektrum (Film): $\bar{\nu}_{OH} = 3450/cm$, $\bar{\nu}_{CO} = 1740/cm$; NMR-Spektrum (CCl_4), δ (ppm): 1,18 (3) tr, 3,65 (1) s, 3,78 (3) s, 4,16 (2) q, 6,93 (2) d, 7,33 (2) d, im Bereich von 4 ppm nicht aufgelöste Signale für 3 Protonen.

5 J. Dutta u. R. N. Biswas, J. Ind. Chem. Soc. 40, 629 (1963).

6 USPat. 2347722-3, C. A. 39, 1176⁷ (1945).

2. 4-Methoxytropasäureäthylester-p-toluolsulfonat (2)

Schmp. 58–59° (Methanol)

$C_{19}H_{22}O_6S$ (378,4)	Ber.: C 60,37	H 5,87
	Gef.: C 59,60	H 5,63

3. 4-Methoxytropasäure (3)

Durch Kochen von 1 mit äthanol. KOH am Rückfluß. Schmp. unscharf 111–125° (Toluol/Essigester 1:1)

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,2)	Ber.: C 61,28	H 6,17
	Gef.: C 61,32	H 6,23

4. 4-Methoxytropasäureäthylester (4)

Durch Kochen von 14 g 2 in 350 ml Pyridin 5Std. am Rückfluß, Abziehen des Pyridins i.Vak., Aufnehmen in 2 n HCl und Ausäthern. Nach Abziehen des Äthers Destillation im Feinvakuum. Ausbeute 3,5 g = 45,5% d.Th. Sdp._{0,1} = 92–94° (Lit.⁹) Sdp.₅ = 132–136° IR-Spektrum (Film): $\bar{\nu}_{CO} = 1720/cm$, $\bar{\nu}_{C=C} = 1613/cm$.

5. Tropasäurediäthylamid (5)

1,9 g (0,01 Mol) Phenylelessigsäurediäthylamid wurden zusammen mit 0,37 g (0,012 Mol) Paraformaldehyd und 1 ml 0,5 m Natriumäthylat in 10 ml DMSO 1/2 Std. bei Raumtemp. stehen gelassen und wie unter 1. aufgearbeitet. Es hinterbleibt ein gelbes Öl, das nach dem Destillieren im Feinvakuum fest wird. Ausbeute 1,1 g = 51% d.Th. Sdp._{0,45} = 122°, Schmp. 84°.

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,7)	Ber.: C 70,56	H 8,65	N 6,33
	Gef.: C 70,48	H 8,65	N 6,21

IR-Spektrum (KBr): $\bar{\nu}_{OH} = 3340/cm$, $\bar{\nu}_{CO} = 1625/cm$.

Für wertvolle Unterstützung der Arbeiten durch Sachbeihilfen möchten wir uns bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie herzlich bedanken.

Anschrift: Prof. Dr. Gerhard Schwenker, 75 Karlsruhe, Kaiserstr. 12

[Ph 128]

G. Schwenker und S. Stauß

Aminoalkylierungen von Phenylelessigsäureestern

Aus dem Pharmaz.-Chem. Institut der Universität Karlsruhe

(Eingegangen am 16. November 1971)

Phenylelessigsäureäthylester reagiert in DMSO bei Raumtemperatur in Gegenwart katalytischer Mengen von Natriumäthylat mit verschiedenen substituierten Benzylidenanilinen zu β -Aryl-amino- β -aryl- α -phenylpropionsäureäthylestern.