

$C_{31}H_{27}O_8(CO \cdot CH_3)_7$ (828.4). Ber.: C 65.19, H 5.84.
 $C_{31}H_{26}O_8(CO \cdot CH_3)_6$ (786.4). Ber.: C 65.62, H 5.90.
 Gef.: C 65.94, H 5.89.

II. Aus Tetrahydrorottlerin. 0.5 g Hydrottlerin wurden mit 2.5 ccm Essigsäureanhydrid und 2.5 ccm Pyridin azetyliert, das Rohazetylierungsprodukt aus Methylalkohol umkristallisiert. Ausbeute 0.75 g. Die so gewonnene Substanz entspricht in allen Einzelheiten der oben beschriebenen. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 183 bis 185°.

Die Natriumverbindung des Rottlerins wurde nach Angaben von Perkin³⁾ dargestellt. Ausbeute etwa 80%.

0.3485 g Sbst.: 0.0440 g Na_2SO_4 .
 $C_{31}H_{29}O_8Na$ (552.2). Ber.: Na 4.16.
 Gef.: Na 4.09.

Aus der Natriumverbindung läßt sich das Rottlerin mit Essigsäure in fast quantitativer Ausbeute regenerieren.

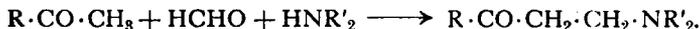
502. K. Bodendorf und G. Koralewski:

Über den Mechanismus der Kondensation zwischen Aminen, Formaldehyd und Ketonen.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 14. Dezember 1932.

C. Mannich¹⁾ hat mit seinen Mitarbeitern in zahlreichen Untersuchungen gezeigt, daß sich Ketone — und gelegentlich auch andere Substanzen mit „beweglichen“ Wasserstoffatomen — mit Formaldehyd und Aminen (oder deren Salzen) in meist sehr glatter Reaktion zu β -Aminoketonen kondensieren lassen:



Untersuchungen über den Mechanismus dieser Reaktion stehen noch aus.

Solche Untersuchungen versprochen aus zwei Gründen ein gewisses Interesse zu bieten; einerseits könnte die Aufklärung des Reaktionsverlaufes Anhaltspunkte dafür liefern, ob in gewissen Fällen eine Anwendung dieser Reaktion auf weitere Verbindungsklassen Aussicht auf Erfolg hat, was bisher vielfach nicht möglich war; zum anderen ist es aus rein theoretischen Gründen von Wichtigkeit, in den Mechanismus einer Reaktion, die einer so weiten Anwendung fähig ist, näher einzudringen.

Bereits in seiner ersten Mitteilung²⁾ hat C. Mannich die Beobachtung angeführt, daß bei Verwendung von Aminalsalzen im Verlauf der Kondensation stark saure Reaktion auftritt, die darauf

¹⁾ U. d. Arch. Pharmaz. 255, 261 (1917); Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53, 1874 (1920).

²⁾ l. c.

zurückzuführen ist, daß Aminsalze mit Formaldehyd zu labilen Oxy-methylverbindungen zusammentreten, in welchen die basische Natur des Stickstoffatoms stark geschwächt ist³⁾:



C. Mannich sprach damals auf Grund dieser Beobachtung die Vermutung aus, daß die erwähnten Oxymethylverbindungen die eigentlichen Zwischenprodukte der Reaktion sein könnten.

Es war daher zunächst die Frage zu prüfen, ob Verbindungen von diesem Typus tatsächlich als normale Zwischenprodukte der Reaktion anzusehen sind, oder ob sie etwa nur rein zufällig während der Reaktion entstehen, und mit dem eigentlichen Verlauf nichts zu tun haben. Diese Möglichkeit liegt sehr nahe, da Formaldehyd Amine mit Leichtigkeit zu addieren und wieder abzugeben vermag. Die Additionsprodukte — wir haben Dimethylamino-methanol⁴⁾ und Piperidino-methanol⁴⁾ näher untersucht — sind so unbeständig, daß bisher noch nicht einmal der Beweis für die einheitliche Natur dieser Verbindungen erbracht worden war. Beide Substanzen werden bereits bei der Destillation oder auf Zusatz von Säuren in die Komponenten zerlegt. Es wurde daher versucht, diese Substanzen durch Herstellung von Derivaten zu charakterisieren. Benzoyl- oder Azetyl-derivate konnten nicht erhalten werden; wohl aber gelang es, gut definierte, wenn auch labile Pikrate und Chlorhydrate herzustellen. Die Darstellung der Salze gelingt nicht in wässriger Lösung, da man in diesem Falle immer nur die Salze der unveränderten Amine erhält. Bei sehr vorsichtiger Neutralisation in trockenem Äther oder Benzol fallen jedoch sofort die Pikrate bzw. Chlorhydrate in reiner Form und hoher Ausbeute aus. Schon bei vorsichtigem Umlösen aus Wasser tritt Aufspaltung in Formaldehyd und die Salze der Ausgangsbasen ein. Auch vorsichtiges Umreinigen aus organischen Lösungsmitteln ist stets von erheblicher Zersetzung begleitet. In trockenem Zustande sind die Salze jedoch längere Zeit haltbar.

Wir verglichen nun Kondensationsausbeuten, die bei völlig gleichartiger Arbeitsweise einerseits mit Formaldehyd und Aminen, andererseits mit den vorgebildeten Methylol-aminen erhalten wurden. Als Reaktionspartner wurden für diese Versuche Antipyrin und Zylohexanon verwendet, beides Stoffe, die verhältnismäßig leicht kondensierbar sind. Wenn die Methylol-amine tatsächlich als normale Zwischenprodukte der Reaktion fungieren, so sollte man bei Verwendung der vorgebildeten Zwischenprodukte eine höhere Ausbeute oder eine Abkürzung der Reaktionsdauer erwarten können. Die Versuche zeigten jedoch, daß das Gegenteil der Fall ist. Bei der Kondensation von Antipyrin sowohl mit Dimethylamino-methanol als auch mit Piperidino-methanol, ebenso wie bei der Kondensation von Zylohexanon mit Piperidino-methanol wurde stets ganz ein-

³⁾ Es handelt sich hierbei um das bekannte Prinzip, das bei der Formoltitration der Aminosäuren nach Sørensen Anwendung findet, bei der in Aminosäuren die Karboxylgruppe nach Zusatz von Formaldehyd azidimetrisch bestimmbar wird.

⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 28, Ref. 851 (1896).

deutig eine geringere Ausbeute erhalten als in dem völlig gleichartig ausgeführten Parallelversuch mit den freien Aminen und Formaldehyd. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle zusammengefaßt; zum Vergleich sind auch die mit Aminsalzen erhaltenen Ausbeuten mit angegeben:

Kondensationsansatz	Reaktionsbedingung	Ausbeute in g	Ausbeute in Prozent der Theorie
Je 0.1 Mol Antipyrin, Formaldehyd und Dimethylamin	24 Stunden bei Raumtemperatur	15	60
Je 0.1 Mol Antipyrin und Dimethylaminomethanol	24 Stunden bei Raumtemperatur	11	45
Je 0.1 Mol Antipyrin, Formaldehyd und salzsaures Dimethylamin	24 Stunden bei Raumtemperatur	21	85
Je 0.1 Mol Antipyrin, Formaldehyd und Piperidin	2 Stunden bei Raumtemperatur (4 Stunden)	10.7 (12.5)	37 (44)
Je 0.1 Mol Antipyrin und Piperidinomethanol	2 Stunden bei Raumtemperatur (4 Stunden)	5.8 (9.5)	20 (33)
Je 0.1 Mol Antipyrin, Formaldehyd u. salzsaures Piperidin	2 Stunden bei Raumtemperatur (4 Stunden)	18 (20.2)	62 (70)
Je 0.1 Mol Zylohexanon, Formaldehyd und Piperidin	8 Tage bei Raumtemperatur	7.2	36
Je 0.1 Mol Zylohexanon und Piperidinomethanol	8 Tage bei Raumtemperatur	5.2	26

Dieses Ergebnis ist wohl nur so zu werten, daß bei Verwendung von vorgebildeten Methylolaminen diese erst auf dem Umwege über freies Amin und Formaldehyd mit den Ketonen zu reagieren vermögen:



Demnach können die Methylolamine nicht als wahre Reaktionszwischenprodukte angesprochen werden. Gegen die Annahme der Methylolamine als Reaktionszwischenprodukte sprechen aber auch andere Überlegungen.

Säureamide besitzen, wie Einhorn⁵⁾ vor längerer Zeit gezeigt hat, gleichfalls die Fähigkeit, sich mit Formaldehyd in analoger Weise wie die Amine zu Methylolverbindungen zu vereinigen:



⁵⁾ LIEBIGS Ann. 343, 207 (1905).

die Substanz so beständig, daß daraus eine Benzoylverbindung dargestellt werden konnte.

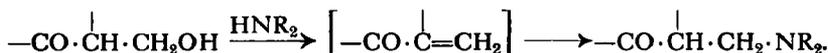
Es ergab sich, daß die beiden zuerst genannten Verbindungen I und II mit freien Aminen schon ohne Kondensationsmittel bei gewöhnlicher Temperatur die entsprechenden Basen liefern:



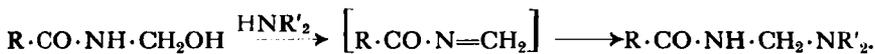
Mit den Aminsalzen dagegen wurden, auch nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade, keine nachweisbaren Mengen von Umsetzungsprodukten erhalten. Schon diese Tatsache macht es außerordentlich zweifelhaft, daß die Reaktion auf dem Wege über die Oxymethylverbindungen der Ketone verläuft. Ganz ausgeschlossen aber wurde diese Möglichkeit durch den Verlauf der Umsetzung bei Oxymethylantipyrin (IV) und Phenylpropiolalkohol (III). Bei diesen beiden Substanzen gelang es weder mit freien Aminen noch mit Aminsalzen unter verschiedenartigsten Bedingungen auch nur Spuren von den zu erwartenden Kondensationsprodukten zu erhalten, obwohl gerade bei Antipyrin die Kondensation mit Formaldehyd und Aminen oder Aminsalzen besonders glatt verläuft. Wenn die Reaktion in den beiden zuerst genannten Fällen mit freien Aminen auch in guter Ausbeute die entsprechenden Basen lieferte, ist wohl doch anzunehmen, daß hier ein ganz andersartiger Reaktionsverlauf vorliegt. Diese Oxymethylketone neigen nämlich besonders leicht zur Wasserabspaltung, die sowohl durch Alkalien als auch durch Säuren herbeigeführt werden kann. Die dabei entstehenden α, β -ungesättigten Ketone sind bekanntlich sehr reaktionsfähige Körper, die leicht Amine an ihrer Doppelbindung fixieren¹⁰⁾. Wir fanden, daß sich Vinylphenylketon schon in der Kälte sehr glatt mit Dimethylamin zu ω -Dimethylamino-propiofenon umsetzt:



Die Einwirkung von sekundären Aminen auf Oxymethylketone würde demnach so darzustellen sein:



Die Annahme dieses Reaktionsverlaufes wird vor allem gestützt durch die Unfähigkeit von Oxymethylantipyrin (IV) und Phenylpropiolalkohol (III), die gleiche Reaktion einzugehen, da bei diesen eine primäre Wasserabspaltung nicht eintreten kann. Bei der Reaktion zwischen Methylol-säureamiden und Aminen kann man wohl in analoger Weise zuerst die Entstehung einer ungesättigten Verbindung annehmen, an die sich nachher das Amin addiert:



¹⁰⁾ U. a. K o h n, Monatsh. Chem. 28, 423 (1907).

Dies würde bedeuten, daß bei der Formaldehyd-amin-keton-Kondensation Säureamide gelegentlich an die Stelle von Ketonen treten können, wobei dann allerdings die Kondensation an der Aminogruppe angreift.

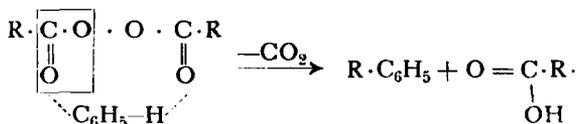
Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß weder die Methylolverbindungen der Amine noch die Methylolverbindungen der Ketone die eigentlichen Reaktionszwischenprodukte darstellen.

Bei der Bildung der Oxymethylketone muß man wohl, wie überhaupt bei der überwiegenden Mehrheit der organischen Umsetzungen, annehmen, daß vor der Bildung des endgültigen Reaktionsproduktes eine wechselseitige Beeinflussung der reagierenden Moleküle stattfindet, die zuerst zur Bildung eines lockeren Additionsproduktes und erst über dieses zum eigentlichen Reaktionsprodukt führt. Schon der Wasseraustritt zwischen zwei Molekülen, etwa



dürfte im allgemeinen den Reaktionsverlauf nur schematisch darstellen, wobei man sich darüber klar sein muß, daß diesem Vorgang entweder eine lockere Addition der beiden Moleküle vorausgeht, oder daß nach einer primären intramolekularen Wasserabspaltung eine Addition von $H \cdot R'$ an die entstandene Doppelbindung stattfindet, etwa wie bei der vorher beschriebenen Umsetzung zwischen β -Oxyketonen und Aminen. Wenn solche bis ins einzelne gehende Formulierungen der Reaktionsverläufe bisher nur selten gegeben worden sind, so liegt das zum Teil wohl daran, daß solche Additionsverbindungen im allgemeinen äußerst labil und infolgedessen mit rein chemischen Methoden nicht nachweisbar sind, zum anderen auch daran, daß die üblichen chemischen Ausdrucksmittel zwar für die Darstellung der Endergebnisse ausreichen, ihre Anwendbarkeit auf feinere Einzelheiten aber begrenzt ist. Immerhin sind solche Formulierungen aber in einzelnen Fällen bereits versucht worden.

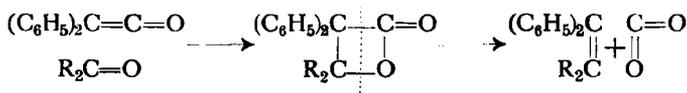
So erklärt z. B. Meisenheimer¹¹⁾ die bei Substitutionen in der Allylgruppe auftretenden Verschiebungen sehr einleuchtend mit Hilfe solcher primären Additionen. Wieland und Rasuwajew¹²⁾ erklären die Beteiligung des Lösungsmittels bei der thermischen Spaltung von Diazylperoxyden gleichfalls durch primäre Addition:



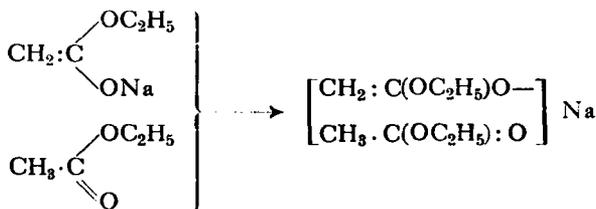
¹¹⁾ LIEBIGS Ann. 479, 211 (1930).

¹²⁾ Ebenda 480, 160 (1930).

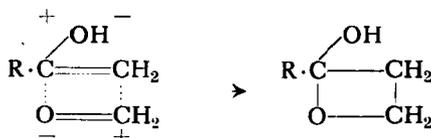
Staudinger und Kon¹³⁾ konnten bei der Umsetzung von Diphenylketen mit Karbonylverbindungen die Existenz einer solchen primären Additionsverbindung nachweisen:



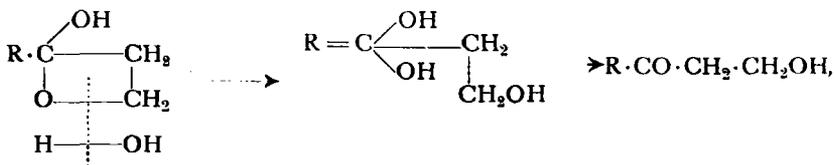
Und schließlich haben Scheibler und Baumann¹⁴⁾ eine Addition von Essigester an Essigesterenolat wahrscheinlich gemacht, die sie folgendermaßen formulieren:



Wir glauben, daß auch die Formaldehyd-amin-keton-Kondensation in ähnlicher Weise auszudrücken sein wird. Die große Leichtigkeit, mit welcher Formaldehyd mit Ketonen reagiert, läßt sich mit einer primären lockeren Addition der polaren Gruppen erklären:



Die Sauerstoffbrücke in dem Vierring¹⁵⁾ kann dann unter verschiedenartigsten, meist schon äußerst gelinden Einflüssen aufgespalten werden, wie das ja bei anderen Halbazetalen bekannt ist. Unter dem Einfluß von Säuren oder Alkalien führt die Spaltung unter Wasseraddition zu Oxymethylketonen:

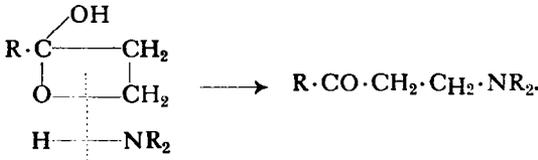


¹³⁾ LIEBIGS Ann. 384, 38 (1911); dort auch weitere Literatur.

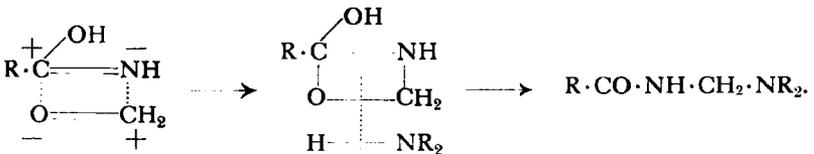
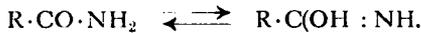
¹⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 2507 (1929).

¹⁵⁾ Vielleicht braucht sich die „Vorverbindung“ nicht einmal erst zu dem Vierring zu stabilisieren.

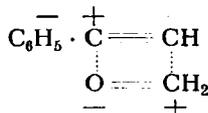
während man annehmen kann, daß die Spaltung mit Aminen nach folgendem Schema verläuft:



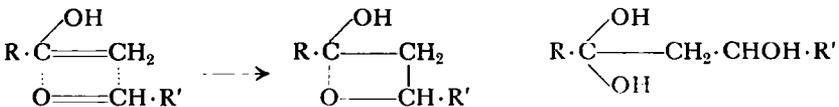
Diese letzte Formulierung steht in guter Analogie zu der aminolytischen Aufspaltung von Äthylenoxyden, welche in bezug auf Stabilität sich solchen zyklischen Halbzetalen ähnlich verhalten. Ganz entsprechend wäre dann die Kondensation von Säureamiden mit Formaldehyd und Aminen zu formulieren, da, wie Hantzsch¹⁶⁾ gezeigt hat, ein der Keto-enol-tautomerie entsprechendes Gleichgewicht bei den Säureamiden besteht:



Eine gewisse Stütze für diese Auffassung gibt die Umsetzung von Phenylazetylen mit Formaldehyd und Aminen. Während nämlich aliphatische Azetylenverbindungen der Reaktion nicht zugänglich sind, läßt sich Phenylazetylen sehr gut kondensieren. Das läßt sich so erklären, daß erst der stark negative Substituent eine primäre Formaldehydaddition ermöglicht:



Man darf vielleicht weiterhin folgern, daß Aldehyd-keton-Kondensationen sich ganz allgemein nach diesem Schema vollziehen:



und daß die Aminokondensation nur einen Spezialfall dieser allgemeinen Reaktion darstellt.

Nach dieser Formulierung gehen die Ketone in der Enolform in die Reaktion ein. Es war also zu erwarten, daß die Reaktion beson-

¹⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 64, 661 (1931).

säuregas ein. Das Salz scheidet sich sofort in kristalliner Form ab; es ist aber außerordentlich zersetzlich und zerfließt beim Stehen im Exsikkator sehr schnell unter Entwicklung von Formaldehyd.

Piperidino-methanol¹⁷⁾.

Zur Darstellung mischt man molekulare Mengen Piperidin und Formaldehydlösung unter Eiskühlung, scheidet das Piperidino-methanol ab und trocknet mit Kaliumkarbonat.

Salzsaures Salz. Man erhält das Salz mit 90%iger Ausbeute, wenn man zur Lösung der Base in absolutem Äther unter Eiskühlung ätherische Salzsäure hinzufügt. Schmp. 105 bis 110° unscharf unter Zersetzung. Versucht man, es irgendwie umzukristallisieren, so resultiert salzsaures Piperidin (Schmp. 237°). Das Salz ist im Exsikkator über Kalziumchlorid ziemlich gut haltbar.

0.1146 g Sbst.: 0.2000 g CO₂, 0.1005 g H₂O. — 0.1169 g Sbst.: 9.4 ccm N (22°, 758 mm). — 0.1000 g Sbst.: 6.59 ccm n_{D}^{20} AgNO₃.

C₆H₁₃ON.HCl (151.6). Ber.: C 47.6, H 9.3, N 9.3, Cl 23.4.

Gef.: C 47.6, H 9.8, N 9.3, Cl 23.4.

1.0991 g Sbst. gaben beim Erhitzen im Block auf 150° unter starker Formaldehydentwicklung 0.2107 g Gewichtsverlust = 19.2% (ber. f. 1 Mol. HCHO = 19.8%).

Kondensation mit Dimethylamino- und Piperidino-methanol.

I. Kondensationen mit Antipyrin und Dimethylamin usw.

Die Versuche wurden so ausgeführt, daß unter völlig gleichartigen Bedingungen Antipyrin einerseits mit Dimethylamino-methanol, andererseits mit Formaldehyd und Amin bzw. Aminsalt kondensiert wurde. Die Ansätze wurden bei Zimmertemperatur aufgehoben und nach den angegebenen Zeiten zunächst zur Entfernung unveränderten Antipyrins, bei den Kondensationen mit Dimethylaminbase und Dimethylamino-methanol erst nach Ansäuern mit Salzsäure, mit Chloroform erschöpft. Dann wurde unter Eiskühlung mit Natronlauge alkalisch gemacht und das Kondensationsprodukt mit Chloroform ausgeschüttelt. Es wurde hierbei besonders darauf geachtet, daß die Lösung in den Fällen, in denen ein Ansäuern nötig war, unmittelbar nach dem Zusatz der Salzsäure ausgeschüttelt und dann sofort wieder alkalisch gemacht wurde. Die Chloroformauszüge wurden mit Kaliumkarbonat getrocknet, darauf das Chloroform abgedunstet und der im Vakuum getrocknete Rückstand gewogen. Die Base wurde noch in jedem Falle durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert.

Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und Dimethylamin.

8.5 g Formaldehydlösung (35%ig) (0.1 Mol), 9 g Dimethylaminlösung (50%ig) (0.1 Mol) und 19 g Antipyrin (0.1 Mol) werden in 30 ccm Wasser gelöst. Nach 24 Stunden wird die Lösung in der oben angegebenen Weise aufgearbeitet. Man erhält 7 g Antipyrin zurück und 15 g Dimethylamino-methyl-antipyrin (60% der Theorie).

**Kondensation von Antipyrin mit Dimethylamino-
methanol.**

Man läßt 7.5 g Dimethylamino-methanol (0.1 Mol) und 19 g Antipyrin (0.1 Mol) gelöst in 30 ccm Wasser 24 Stunden stehen. Bei der Aufarbeitung erhält man 9 g Antipyrin und 11 g Dimethylamino-methylantipyrin (45% der Theorie).

**Kondensation von Antipyrin, Formaldehyd und
salzsaurem Dimethylamin.**

8.5 g Formaldehydlösung (35%ig) (0.1 Mol), 8.15 g salzsaures Dimethylamin (0.1 Mol) und 19 g Antipyrin (0.1 Mol) bleiben in 30 ccm Wasser gelöst 24 Stunden stehen. Man erhält dann 2 g Antipyrin und 21 g Dimethylaminomethylantipyrin (85% der Theorie).

**II. Kondensationen mit Antipyrin und Piperidin
u s w.**

Die Versuche wurden wie in Abschnitt I durchgeführt; es wurden zwei Versuche ausgeführt, von denen der eine zwei, der andere vier Stunden bei Zimmertemperatur stehenblieb.

**Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und
Piperidin.**

19 g Antipyrin (0.1 Mol) und 8.5 g Piperidin (0.1 Mol) werden in 50 ccm Wasser gelöst und der Lösung 10 ccm Formaldehydlösung (35%ig) (0.1 Mol) unter Kühlung zugesetzt. Man erhält

nach zwei Stunden 11 g Antipyrin und 10.7 g Piperidinomethylantipyrin (37% der Theorie);

nach vier Stunden 10 g Antipyrin und 12.5 g Piperidinomethylantipyrin (44% der Theorie).

**Kondensation von Antipyrin mit Piperidino-
methanol.**

Man verwendet zu diesem Versuch 19 g Antipyrin (0.1 Mol) und 11.5 g Piperidino-methanol (0.1 Mol) in 50 ccm Wasser und erhält

nach zwei Stunden 14.2 g Antipyrin und 5.8 g Piperidinomethylantipyrin (20%);

nach vier Stunden 12.2 g Antipyrin und 9.5 g Piperidinomethylantipyrin (33%).

**Kondensation von Antipyrin mit Formaldehyd und
salzsaurem Piperidin.**

19 g Antipyrin (0.1 Mol) und 12 g salzsaures Piperidin (0.1 Mol) werden in 50 ccm Wasser gelöst und der Lösung 10 ccm Formaldehydlösung (35%ig) zugesetzt. Man erhält

nach zwei Stunden 6.4 g Antipyrin und 18 g Piperidinomethylantipyrin (62%);

nach vier Stunden 4.5 g Antipyrin und 20.2 g Piperidinomethylantipyrin (70%).

III. Kondensationen von Zylohexanon mit Piperidin usw.

Die Versuche wurden so ausgeführt, daß man Zylohexanon einerseits mit Formaldehyd und Piperidin, andererseits mit Piperidino-methanol acht Tage bei Zimmertemperatur stehenließ. Die Aufarbeitung geschah in beiden Fällen unter völlig gleichartigen Bedingungen in der Weise, daß die Lösung nach vorherigem Ansäuern ausgeäthert wurde, um neutrale Produkte zu entfernen. Darauf wurde nach Zusatz von Kalilauge die Base in Äther aufgenommen, die getrocknete Lösung von Äther befreit und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

Kondensation von Zylohexanon mit Formaldehyd und Piperidin.

Eine Mischung von 10 g Zylohexanon (0.1 Mol), 8.2 g Formaldehydlösung (35%ig) (0.1 Mol), 8.5 g Piperidin (0.1 Mol) und 10 ccm absolutem Alkohol läßt man acht Tage bei Zimmertemperatur stehen. Die Aufarbeitung geschah in der oben beschriebenen Weise. Bei der Destillation des basischen Rückstandes gingen bei 125°, 16 mm 7.2 g Base über, die über das salzsaure Salz (Schmp. 161°) und das Pikrat (Schmp. 127°) als 2-(N-Piperidinomethyl-)zylohexanon identifiziert wurden.

Kondensation von Zylohexanon mit Piperidino-methanol.

10 g Zylohexanon (0.1 Mol), 11.5 g Piperidino-methanol (0.1 Mol), 5 ccm Wasser und 10 ccm absoluter Alkohol werden gemischt. Nach acht Tagen erhält man 5.2 g 2-(N-Piperidinomethyl-)zylohexanon.

Kondensationsversuche mit Methylolketonen.

I. Kondensationsversuche mit 2-Oxymethyl-zylohexanon.

2-Oxymethyl-zylohexanon und Piperidin.

10 g 2-Oxymethyl-zylohexanon¹⁸⁾ läßt man zusammen mit 7 g Piperidin 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird die Mischung noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt und schließlich das überschüssige Piperidin abdestilliert. Der Rückstand wird mit Salzsäure angesäuert, sofort mit Äther ausgeschüttelt und der Äther abdestilliert. Es hinterblieben 4 g eines farblosen Sirups, der bei längerem Aufbewahren Kristalle vom Schmp. 149° abscheidet. Der Körper ist identisch mit dem von Mannich und Braun¹⁹⁾ beschriebenen Äther des 2-Oxymethyl-zylohexanons. Die wässrige Flüssigkeit wurde nach Zusatz von Kalilauge mit Äther erschöpft und lieferte dabei einen basischen Rückstand, der bei der Destillation 3.5 g Base vom Sdp. 125°, 16 mm gab. Die Base wurde über das Pikrat (Schmp. 127°) und das salzsaure Salz (Schmp. 161°) als das von

¹⁸⁾ Dargestellt nach Mannich und Brose, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 841 (1923).

¹⁹⁾ Ebenda 53, 1874 (1920).

Mannich und Hoenig²⁰⁾ beschriebene 2-(N-Piperidinomethyl-)zyklohexanon identifiziert.

2-Oxymethyl-zyklohexanon und salzsaures Piperidin.

Mit salzsaurem Piperidin wurden, auch bei Gegenwart von freier Salzsäure, nur große Mengen der bereits im vorhergehenden Versuch beschriebenen neutralen Substanz vom Schmp. 149°, jedoch kein 2-(N-Piperidinomethyl-)zyklohexanon erhalten.

II. Kondensationsversuche mit 2-Keto-butanol-(4). 2-Keto-butanol-(4) und Piperidin.

10 g Ketobutanol²¹⁾ und 8,5 g Piperidin wurden unter guter Kühlung gemischt. Nach 24 Stunden wurde die Lösung zur Entfernung des überschüssigen Ketobutanol mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die saure Flüssigkeit wurde nun mit einer konzentrierten Kaliumcarbonatlösung versetzt und mit Äther erschöpft. Der von Äther befreite Rückstand lieferte bei der Destillation 4,5 g Base vom Sdp. 102 bis 103°/13 mm. Die Base ist identisch mit 1-N-Piperidino-butanon-(3) von Mannich und Hof²²⁾ (salzsaure Salze, Schmp. 167° ohne Depression).

2-Keto-butanol-(4) und Dimethylamin.

10 g Ketobutanol wurden mit 9 g einer 50%igen Dimethylaminlösung unter guter Kühlung gemischt. Nach 24 Stunden wurde wie in dem vorhergehenden Versuch aufgearbeitet. Dabei wurden 3 g Base vom Sdp. 52°, 14 mm, erhalten. Die Base stellt das erwartete 1-N-Dimethylamino-butanon-(3) von C. Mannich²³⁾ dar (salzsaures Salz, Schmp. 126°, Pikrat Schmp. 112°).

III. Kondensationsversuche mit Oxymethyl-antipyrin.

Darstellung von Oxymethyl-antipyrin.

50 g Antipyrin und 50 g Formaldehydlösung (35%ig) werden mit 5 g Kaliumcarbonat fünf Stunden auf dem siedenden Wasserbade erwärmt; dann wird so lange Kaliumcarbonat eingetragen, bis dieses fest bleibt. Hierauf setzt man 25 ccm Alkohol hinzu, filtriert die obere Schicht ab und spült mit 25 ccm Alkohol nach. Das Filtrat versetzt man mit 300 ccm Äther, läßt über Nacht stehen und nutsch ab. Ausbeute 30 g vom Schmp. 153 bis 155°. Zur Reinigung löst man im gleichen Volumen Alkohol und fällt wieder mit Äther. Das Präparat hat dann den Schmp. 159 bis 160°.

Antipyrin und Methylen-bis-antipyrin geben starke Depression. Beim Erhitzen der Substanz tritt starker Formaldehydgeruch auf, ebenso beim Erhitzen der wässrigen Lösung mit verdünnten Mineral-

²⁰⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 598 (1927).

²¹⁾ Dargestellt nach DRP. 223 077.

²²⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 591 (1927).

²³⁾ Ebenda 255, 266 (1917).

säuren. Alkalisiert man dann mit Ammoniak, so fällt Methylens-bis-antipyrin aus.

0.1540 g Sbst.: 0.3726 g CO₂, 0.0906 g H₂O. — 0.1487 g Sbst.: 15.95 ccm N (150°, 768 mm).

C₁₂H₁₄O₂N₂ (218.1). Ber.: C 66.0, H 6.5, N 12.8.
Gef.: C 66.0, H 6.6, N 12.8.

Benzoylverbindung. 3 g Methylol-antipyrin werden nach Schotten-Baumann mit einem Überschuß von Benzoylchlorid umgesetzt. Nach dem Ausäthern beginnt bereits beim Trocknen der Lösung die Kristallisation. Aus Essigester + Ligroin erhält man wohl- ausgebildete Kristalle vom Schmp. 126°.

0.1170 g Sbst.: 8.0 ccm N (20°, 748 mm).

C₂₀H₁₈O₃N₂ (322.2). Ber.: N 8.7. Gef.: 8.7.

Oxymethyl-antipyrin und salzsaures Dimethyl-amin.

5 g Methylol-antipyrin wurden mit 4.5 g salzsaurem Dimethylamin in 20 ccm Wasser gelöst. Beim Erwärmen der Lösung auf dem Wasserbade schied sich Methylens-bis-antipyrin aus. Die filtrierte Lösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Kalilauge versetzt und erneut ausgeschüttelt. Das Chloroform hinterließ keinen Rückstand. Der Versuch wurde mit wechselnden Mengen freier Salzsäure wiederholt; auch hierbei entsteht keine Spur eines Kondensationsproduktes.

Oxymethyl-antipyrin und Dimethylamin.

5.4 g Methylol-antipyrin und 2.3 g einer 50%igen Dimethylaminlösung wurden in 30 ccm Wasser gelöst. Nach drei Tagen wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand zeigte sofort den unveränderten Schmelzpunkt des reinen Oxymethyl-antipyrins (159°). Der Rückstand wurde noch mit Äther ausgezogen (das erwartete Kondensationsprodukt ist im Gegensatz zu Oxymethyl-antipyrin in Äther löslich); der Äther hinterließ nur Spuren von Oxymethyl-antipyrin.

Oxymethylantipyrin und Piperidin.

In gleicher Weise wie mit Dimethylamin wurden auch Versuche mit Piperidin und salzsaurem Piperidin ausgeführt. In keinem Falle gelang es, auch nur Spuren von Piperidinomethyl-antipyrin nachzuweisen.

IV. Kondensation von Phenylpropiolalkohol mit Piperidin.

6.6 g Phenylpropiolalkohol²²⁾ wurden mit 4.3 g Piperidin sechs Stunden im zugeschmolzenen Rohr im Wasserbade erwärmt. Die dunkel gefärbte Flüssigkeit wurde angesäuert und ausgeäthert; der

²²⁾ Aus Zimtalkohol über das Dibromid dargestellt.

Äther hinterließ 3.4 g neutralen Rückstand. Die saure Flüssigkeit wurde nun wieder alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Dabei wurde eine kristalline basische Substanz erhalten, die in Wasser schwer, in Alkohol, Äther, Essigester und Petroläther sehr leicht löslich ist. Aus verdünntem Alkohol erhält man beim langsamen Verdunsten schön ausgebildete Platten vom Schmp. 74° (Pikrat Schmelzpunkt 178 bis 179°).

4.820 mg Sbst.: 12.775 mg CO₂, 4.17 mg H₂O. — 3.026 mg Sbst.: 0.141 ccm N (22°, 761 mm).

C₆H₅C≡C · CH₂ · NC₅H₁₀ (199.1). Ber.: C 84.4, H 8.6, N 7.0.
Gef.: C 72.3, H 9.7, N 5.4.

Demnach ist das erhaltene Produkt mit dem erwarteten Kondensationsprodukt zweifellos nicht identisch. Über die Natur des neuen Körpers kann zunächst noch nichts gesagt werden.

Dimethylamin und Vinylphenylketon.

13.2 g Vinylphenylketon²⁵⁾ versetzt man mit 9 g einer 50%igen Dimethylaminlösung. Die Mischung erwärmt sich ziemlich stark, so daß eventuell Kühlung notwendig wird. Die klare Lösung läßt man darauf 24 Stunden stehen. Dann werden 30 ccm Wasser und Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion hinzugefügt. Die saure Lösung wird nun mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Der abgetrennte wässrige Rückstand wird alkalisch gemacht und die abgeschiedene Base mit Äther aufgenommen. Der von Äther befreite Rückstand wird mit konzentrierter Salzsäure versetzt; dabei scheidet sich ein Kristallbrei ab, der abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert wird. Das Salz schmilzt bei 156° und ist identisch mit ω-Dimethylamino-*propio*phenonhydrochlorid von Mannich und Heilner²⁶⁾. Die Ausbeute beträgt 15.4 g.

Kondensation von Benzoylazeton mit Formaldehyd und salzsaurem Dimethylamin.

8.1 g Benzoylazeton, 1.8 g Paraform und 4 g salzsaures Dimethylamin werden mit 50 ccm Alkohol sechs Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Das Paraform geht dabei allmählich in Lösung. Die Lösung bleibt dann 24 Stunden im Eisschrank stehen. Dabei scheiden sich 2.5 g Kristalle einer stickstofffreien Substanz aus, die abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert werden; Schmp. 85°. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade eingeeengt und mit Äther behandelt; dabei erhält man noch 4 g der oben beschriebenen Kristalle; mit Chloroform konnten noch 2 g harzige Produkte erhalten werden. Der saure Rückstand enthielt nur salzsaures Dimethylamin.

0.1228 g Sbst. (Schmp. 85°): 0.3386 g CO₂, 0.0684 g H₂O.

Methylen-bis-benzoylazeton C₂₁H₂₀O₄ (336.2). Ber.: C 75.0, H 6.0.
Gef.: C 75.2, H 6.2.

²⁵⁾ Dargestellt nach C. Mannich und Heilner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 356 (1922). Das Vinylphenylketon muß sehr bald nach der Darstellung verarbeitet werden, da es sich leicht polymerisiert; alkalische Reaktion begünstigt die Polymerisation.

²⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 256 (1922).

**Kondensation von Azetessigester mit Formaldehyd
und salzsaurem Dimethylamin.**

26 g Azetessigester, 17 g salzsaures Dimethylamin, 16.3 g Formaldehydlösung (35%ig) und 20 ccm Alkohol werden 10 Stunden am Rückfluß auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten wird die Flüssigkeit mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Man erhält so 20 g einer grünlich fluoreszierenden neutralen Flüssigkeit, die bei der Destillation 15 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 218°, 35 mm liefert. Der Siedepunkt entspricht nach R a b e²⁷⁾ dem des Methylens-bis-azetessigesters.

Basische Kondensationsprodukte konnten nicht erhalten werden.

503. C. Mannich und Benno Reichert:**Über eine Synthese von Chinolinderivaten mit basischer
Seitenkette.**

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 10. Januar 1933.

Das Chinin kann seiner chemischen Struktur nach als ein Chinolinderivat, das eine durch einen basischen Rest substituierte Seitenkette trägt, aufgefaßt werden. Es sind demgemäß mehrfach Versuche gemacht worden, Chinolinderivate, die ähnlich wie das Chinin eine durch einen basischen Rest substituierte Seitenkette besitzen, synthetisch herzustellen.

L o e w e¹⁾ ging zu diesem Zweck von solchen Derivaten des Chinolins aus, welche in der Seitenkette ein alkoholisches Hydroxyl besaßen. Dieses wurde zunächst durch Halogen und letzteres dann gegen Aminreste ausgetauscht. Weiter sind derartige Verbindungen durch Kondensation von Chinaldin oder Lepidin mit Formaldehyd und sekundären Aminen erhalten worden²⁾.

In der vorliegenden Abhandlung wird ein recht brauchbarer Weg für die Gewinnung von Chinolinderivaten, die in β -Stellung eine basische Seitenkette besitzen, beschrieben; eine besondere pharmakologische Wirkung kommt den erhaltenen Substanzen nicht zu. Als Ausgangsmaterial dienen einerseits *o*-Nitrobenzaldehyd, andererseits β -Ketobasen, welche nach einer von C. M a n n i c h angegebenen Synthese³⁾ leicht zu erhalten sind; praktisch verwendet wurden das

²⁷⁾ LIEBIGS Ann. 332, 1 (1904).

¹⁾ DRP. 380 918 (1917).

²⁾ DRP. 497 907 (1930).

³⁾ Arch. Pharmaz. 255, 266 (1917); Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53, 1874 (1920).