

6 stimmt in allen Eigenschaften mit dem Umlagerungsprodukt der unteren Zone von 4a überein; daher ist dieser die (Z)-Konfiguration zuzuweisen!

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir sehr für die großzügige Unterstützung dieser Arbeiten.

Anschrift: Prof. Dr. B. Unterhalt, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 256]

H.J. Roth und D. Schwarz

Zur Aminomethylierung von Isoindolinderivaten

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 1. Dezember 1972)

Es werden Aminomethylierungsprodukte des Hydroxyphthalimidins, Phthalimidins, Iminophthalimidins und Diiminoisoindolins beschrieben. Aus Hydroxyphthalimidin erhält man u.a. auch Phthalimidinoperhydro-oxadiazine und aus Iminophthalimidin u.a. Phthalimidinotetrahydro-s-triazine.

Aminomethylation of Isoindoline Derivatives

Aminomethylation products of hydroxy-phthalimidine, phthalimidine, iminophthalimidine and diiminoisoindoline are described. The Mannich reaction of hydroxyphthalimidine and iminophthalimidine leads partially to phthalimidino-perhydro-oxadiazines and phthalimidino-tetrahydro-s-triazines.

Die Aminomethylierung des Phthalimids mit Formaldehyd und primären oder sekundären Aminen ist so vielseitig bearbeitet¹⁾²⁾ und verläuft so glatt, daß man vorgeschlagen hat, diese Reaktion u.a. zur Charakterisierung sekundärer Amine einzusetzen³⁾. In anderem Zusammenhang fanden wir⁴⁾, daß Phthalimid-Mannichbasen bei der Bestrahlung mit UV-Licht zu interessanten di- und tetracyclischen Ringsystemen um-

1 H. Hellmann u. G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960, S. 70.

2 H. Hellmann u. I. Löschmann, Chem. Ber. 87, 1684 (1954).

3 H. W. Heine u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 78, 672 (1956).

4 Dissertation D. Schwarz, Bonn 1972 (Ref. H. J. Roth).

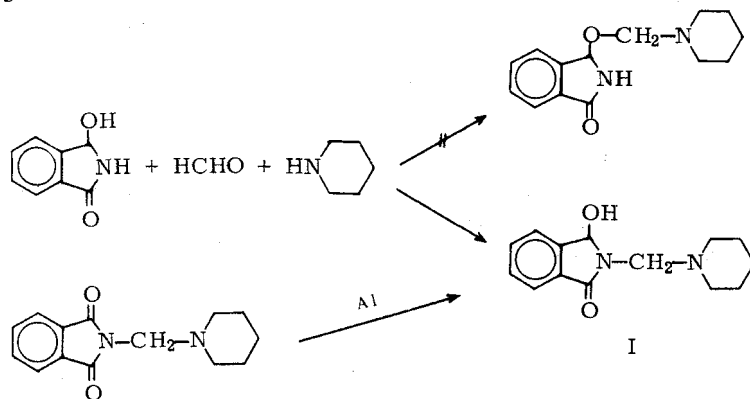
gelagert werden. Es sollte daher die Aminomethylierung verwandter Verbindungen untersucht werden, über die in der Literatur wenig bekannt ist⁵⁾⁶⁾.

Hydroxyphthalimidin-Mannichbasen mit sekundären Aminen

Die Acidität des nach einer modifizierten Literaturvorschrift in guter Ausbeute zugänglichen Hydroxyphthalimidins ist nicht wesentlich schwächer als die des Phthalimids, so daß es bei der Dreikomponentenreaktion zu einer glatten Aminomethylierung kommt. Werden stöchiometrische Mengen von Hydroxyphthalimidin, Amin und Formaldehyd mit wenig Äthanol bis zur Lösung erwärmt, im Vakuum völlig eingengt und mit wenig apolarem Lösungsmittel versetzt, so kristallisieren die erwarteten Mannichbasen in hohen Ausbeuten aus.

Wie die Löslichkeit der hergestellten Mannichbasen in Alkalilaugen und die später erwähnte Umsetzung mit Formaldehyd und primären Aminen zeigen, besitzt Hydroxyphthalimidin neben der NH- eine – wenn auch geringere – OH-Acidität. Es erhebt sich daher die Frage, ob N- oder O-Mannichbasen entstanden sind. Die IR- und NMR-Spektren beweisen aber eindeutig, daß N- und keine O-Mannichbasen vorliegen.

Am Beispiel des N-(Piperidinomethyl)-3-hydroxyphthalimidins (**I**) sei dieser Befund demonstriert. Im IR-Spektrum ist bei 3195 cm^{-1} die OH-Valenzschwingung zu erkennen. Aus dem NMR-Spektrum läßt sich folgendes ablesen: In wasserstoffbrückenbildenden Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid werden die Hydroxylprotonen so weit fixiert und ihr Austausch verlangsamt, daß eine Kopplung über den Sauerstoff sichtbar wird. Das Proton am C-3 koppelt mit dem der nachbarlichen Hydroxylgruppe. Es resultieren zwei scharfe Dubletts oder zumindest breite Singletts bei $\delta_{\text{H}_\text{C}} = 6,03\text{ ppm}$ und $\delta_{\text{H}_\text{O}} = 6,66\text{ ppm}$ vor und ein scharfes Singlett nach dem Austausch mit D_2O . Hydroxyphthalimidin zeigt dieselben Charakteristika, während sein freies H_N als breites Signal bei $\delta = 8,86\text{ ppm}$ erscheint. Eine O-Mannichbase dürfte keine derartige Kopplung aufweisen.



5 Dissertation M. Eberhardt, Tübingen 1957, (Ref. H. Hellmann).

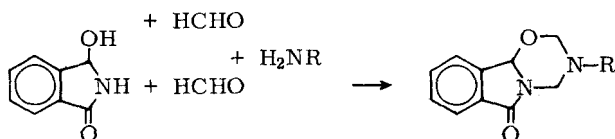
6 H. Böhme u. G. Meyer, Pharmazie 25, 283 (1970).

Bewiesen wird die N-Aminomethylierung außerdem durch die unabhängige Synthese der Piperidin-Mannichbase des Hydroxyphthalimidins aus der entsprechenden Phthalimid-Mannichbase durch Reduktion mit aktiviertem Aluminium. Diese Hydroxyphthalimidin-Mannichbasen sind im Gegensatz zu Phthalimid-Mannichbasen säurestabil. Eine zweite Aminomethylierung an der aciden Hydroxylgruppe tritt nicht ein.

Die hergestellten Hydroxyphthalimidin-Mannichbasen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Hydroxyphthalimidin-Mannichbasen mit sekundären Aminen: Perhydro-oxadiazepine

Die O-H-Acidität des Hydroxyphthalimidins läßt sich nur dann zur Mannichreaktion ausnutzen, wenn ein wesentlicher zusätzlicher Energiegewinn z.B. aus einer Ring-schlußreaktion resultiert. Dies ist der Fall bei der Aminomethylierung von Hydroxyphthalimidin mit primären Aminen. Das bifunktionelle Molekül kann mit dem zweifach reagierenden Amin einen energetisch begünstigten Sechsring, ein Oxadiazin, bilden:



Auch diese Umsetzung ist als Dreikomponentenreaktion durchführbar. Nach dem Erhitzen der stöchiometrischen Mengen an Ausgangsstoffen in Äthanol und Einengen der Lösungen sind die Produkte in guter Ausbeute durch Ligroin zu extrahieren. Zum Strukturbeweis sei das NMR-Spektrum des 5-Benzyl-[2, 3-b]phthalimidino-perhydro-1-oxa-3,5-diazins VI erläutert: Die Aromatenprotonen erscheinen im gewohnten Bereich, dazu das C-3-Proton als Singlett bei $\delta = 6,93$ ppm. Die zwei mal zwei Methylenprotonen im Ring sind inäquivalent. Sie zeigen erstens geminale Kopplung zu zwei mal zwei Dubletts, zweitens long-range-Kopplung der äquatorialen Protonen. Die Kopplungskonstanten lassen auf folgende paarweise Gliederung schließen:



Das zu tiefstem Feld verschobene Proton muß das der Carbonylgruppe am nächsten stehende sein, also eines der N-CH₂-N-Gruppe. Da es long-range-koppelt, ist es das äquatoriale.

Als Nebenprodukte treten in geringen Mengen die bisalkylierten Amine auf, die bei Phthalimid und Phthalimidin als aciden Agenzien bei der Reaktion mit primären Aminen und Formaldehyd als Hauptprodukte anfallen. Ein weiteres Nebenprodukt wird bei der Umsetzung mit Benzylamin gebildet, das bei der Reaktion ohne Aldehyd quantitativ erhalten werden kann, durch Austausch des freien NH gegen den substituierten Aminrest.

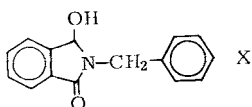
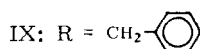
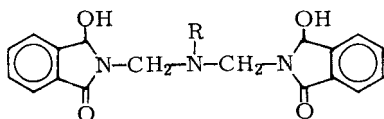


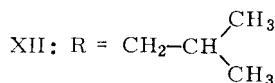
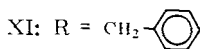
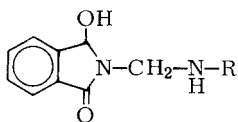
Tabelle 1: Hydroxyphthalimidin-Mannichbasen

	Amin	Nr.	Schmp.	Rf (LM B)	Ausb. [%]
		I	137	0,3	90
		II	122	0,3	89
	$\text{-N(CH}_3)_2$	III	116	0,05	91
	$\text{-N(CH}_2\text{CH}_3)_2$	IV	93	0,3	52
		V	118	0,7	80
	$\text{-H}_2\text{C-C}_6\text{H}_5$	VI	142	0,8	72
	-CH_3	VII	129	0,6	35
	$\text{-CH}_2\text{-}$	VIII	121	0,8	53

Anilin, das als einziges Amin mit Phthalimid eine Mannichbase mit freiem NH bildet, reagiert mit Hydroxyphthalimidin auch unter variierten Bedingungen nicht, während es sich mit Phthalimidin und Iminophthalimidin erwartungsgemäß umsetzt.

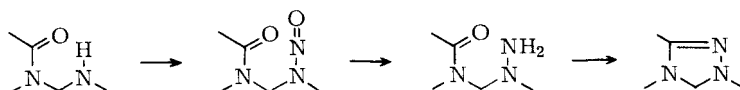
Umsetzungen der Perhydro-oxadiazine

Die beschriebenen Phthaliminino-perhydro-oxadiazine VI bis VIII sind säurelabil. Schon durch Einwirkung von Oxalsäurelösungen tritt Hydrolyse ein. Aus den wässrig-methanolischen Lösungen fallen als Reaktionsprodukte die monoaminomethylierten Hydroxyphthalimidine XI und XII aus.



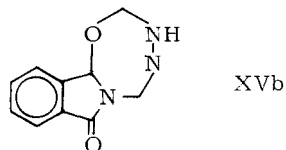
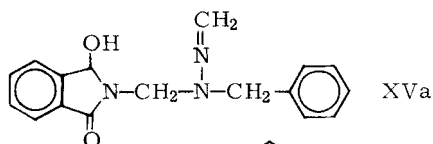
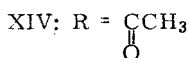
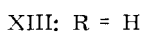
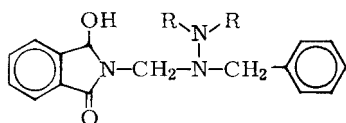
Auf diesem Wege lassen sich säurestabile Mannichbasen des Hydroxyphthalimidins mit freiem NH erhalten.

Es war interessant zu versuchen, ob die von Mannich und Heilner⁷⁾ beschriebene Reaktion, eine Keton-Mannichbase mit freiem NH über das reduzierte Nitrosamin zum Pyrazolin ringzuschließen, auch mit dieser Säureamid- oder mit der Halbaminalstruktur erreicht werden kann, was hier zu einem 1, 2, 4-Triazolin führen sollte:



XI läßt sich leicht quantitativ nitrosieren und in saurem Milieu mit Zink zum Hydrazinderivat XIII reduzieren, das kristallin erhalten werden kann. Das Hydrazinderivat XIII ist sehr reaktionsfähig; bei der Reduktion in Essigsäure wird es schon in der Kälte zu XIV bisacetyliert.

Ein intramolekularer Ringschluß von XIII unter den von Mannich und Heilner⁷⁾ angegebenen Bedingungen, Einengen unter Zusatz von konz. Salzsäure, gelang nicht. Es konnte kein Triazolinderivat isoliert werden. Bei dem Versuch, XIII durch eine intramolekulare Mannichreaktion zum Perhydro-oxa-triazepin ringzuschließen, kann nach spontaner Reaktion mit Formaldehyd eine Verbindung XV isoliert werden, der nach den NMR-Daten eher die Struktur XV a als XV b zukommt.



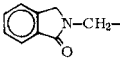
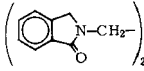
7 C. Mannich u. G. Heilner, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 365 (1922).

Phthalimidin-Mannichbasen

Auch die Acidität des Säureamides Phthalimidin reicht noch zur Ermöglichung der Aminomethylierung aus. In glatter Reaktion und guter Ausbeute entstehen in einer Dreikomponentenreaktion mit Formaldehyd und sekundären Aminen die Amino-methyl-phthalimidine*, mit primären Aminen die Amino-bis(methyl-phthalimidine), die nach völligem Einengen der äthanolischen Reaktionslösung entweder direkt kristallisieren oder mit apolaren Lösungsmitteln extrahiert werden können. Die erwartete Struktur läßt sich durch die NMR-Spektren bestätigen.

Tabelle 2 informiert über die dargestellten Verbindungen.

Tabelle 2: Phthalimidin-Mannichbasen

	Amin	Nr.	Schmp. °	Rf (LM B)	Ausb. [%]
		XVI	94	0,3	100
		XVII	114	0,25	86
		XVIII	65	0,15	95
		IXX	53	0,7	55
	$>\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	XX	177	0,6	20
	$>\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	XXI	277	0,7	18

Iminophthalimidin-Mannichbasen mit sekundären Aminen

3-Imino-phthalimidin läßt sich analog 3-Hydroxy-phthalimidin leicht am Säureamidstickstoff aminomethylieren**), wenn stöchiometrische Mengen der drei Komponenten in Äthanol zur Lösung erwärmt werden. Einige Mannichbasen kristallisieren beim Erkalten aus, andere können nach dem Einengen im Vakuum mit apolaren Lösungsmitteln extrahiert werden. Die IR-Spektren weisen die NH-Bande bei 3260 cm^{-1} und neben der Carbonyl- bei 1715 cm^{-1} die C=N-Schwingung bei 1640 cm^{-1} auf. Die NMR-Spektren schließen das Vorliegen von Isomergemischen nicht aus. Demnach könnte

* vgl. ⁵⁾ und ⁶⁾.

** vgl. ⁶⁾.

die Aminomethylierung auch an der Iminogruppe eingetreten sein. Eine Trennung der Isomere über Kristallisation, Chromatographie oder Ausschütteln der Imino-Mannichbase mit Natronlauge ist nicht möglich. Iminophthalimidin-Mannichbasen sind kristallin und im Dunkeln stabil. In Lösung hydrolysieren sie teilweise. Auf dem DC wird hauptsächlich das freie Iminophthalimidin und das Amin sichtbar, während die Mannichbasen nur bei größeren Auftragsmengen zusätzlich erscheinen. Durch Säureeinwirkung tritt rasche Hydrolyse ein. Da auch die Iminogruppe hydrolytisch gespalten wird, resultiert dann Phthalimid.

Bei Verwendung von zwei Mol sekundärem Amin und Formaldehyd tritt eine zweifache Aminomethylierung ein. Durch kurzes Kochen der äthanolischen Lösung der Ausgangsstoffe entstehen die gesuchten Basen, die allerdings noch hydrolyseempfindlicher sind als die Mono-Mannichbasen. Die erhaltenen Mono- und Bis-Mannichbasen des Iminophthalimidins sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Imino-phthalimidin-Mannichbasen

Amin	Amin	Nr.	Schmp.°	Rf (LM B)	Ausb. [%]
		XXII	139	0,35	82
		XXIII	122	0,1	57
	$\left(\text{piperidine} \right)_2$	XXIV	116	—	89
	$\left(\text{morpholine} \right)_2$	XXV	165	—	76
	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	XXVI	77	0,6	65
	$-\text{CH}_3$	XXVII	117	0,3	65
	$-\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$	XXVIII	58	0,7	79
		IXXX	126	0,7	76

Iminophthalimidin-Mannichbasen mit primären Aminen: Tetrahydro-triazine

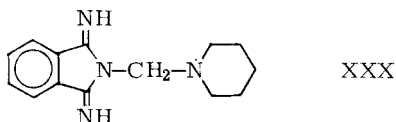
Bei der Umsetzung mit primären Aminen schließt Iminophthalimidin analog Hydroxyphthalimidin einen Sechsring mit Triazinstruktur. Stöchiometrische Mengen der drei Komponenten werden in äthanolischer Lösung zur Reaktion kurz erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum können die Triazine mit Petroläther in guten Ausbeuten extra-

hiert werden. Auf dem DC werden sie im Gegensatz zu den nicht ringgeschlossenen Mannichbasen des Iminophthalimidins nicht hydrolysiert.

Aus den NMR-Spektren von XXVI bis XXX kann man entnehmen, daß die sterische Anordnung des Tetrahydro-triazins starrer und mehr planar als die des Perhydro-oxadiazins ist. Die geminalen Protonen der ringständigen Methylengruppen sind gegeneinander kaum chemisch verschoben, so daß sie je zu zweit als breites Singulett erscheinen. Die dargestellten Verbindungen sind ebenfalls in Tabelle 3 erfaßt.

Diiminoisoindolin-Mannichbasen

Das Stickstoffanalogue des Phthalimidins ist sehr thermo- und photolabil. Es entstehen leicht höhermolekulare Farbstoffe⁸⁾⁹⁾, besonders bei Anwesenheit von Aminen. Diiminoisoindolin läßt sich jedoch schon in der Kälte glatt aminomethylieren, wobei die Mannichbasen nach vorsichtigem Einengen der äthanolischen Lösung durch Zugabe von apolaren Lösungsmitteln kristallisieren.



2-(Piperidino-methyl)-1,3-diimino-isoindolin XXX hydrolysiert auf dem DC zu den Ausgangskomponenten. In der Kälte und unter Lichtausschluß ist XXX haltbar.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

3-Hydroxyphthalimidin

In Anlehnung an¹⁰⁾ werden 90,0 g Zinkpulver mit einer Lösung von 1,0 g Kupfersulfat in 40 ml Wasser vermischt und in 1 l 10proz. eiskalter Natronlauge suspendiert. Unter Rühren und Eiskühlung werden portionsweise 147,0 g Phthalimid so eingetragen, daß die Temperatur unter 5° bleibt. Nach 5 Std. wird durch Glaswatte abgenutscht und unter Kühlung in 200 ml konz. Salzsäure langsam einlaufen gelassen. Die Lösung muß sauer bleiben. Es fallen allmählich etwa 100 g Hydroxyphthalimidin aus, die aus Wasser umkristallisiert werden. Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

N-Piperidinomethyl-3-hydroxyphthalimidin (I)

A) 1,49 g Hydroxyphthalimidin (0,01 Mol), 2,0 ml Äthanol, 0,85 g Piperidin (0,01 Mol) und 0,9 g Formaldehydlösung werden unter Erwärmen gelöst und völlig eingengt. Der Rückstand

8 P. F. Clark, J.-A. Elvidge u. J. H. Golden, J. chem. Soc. (London) 1956, 41,35.

9 J. A. Elvidge u. J. H. Golden, J. chem. Soc. (London) 1956, 4144.

10 A. Reissert, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 1488 (1913).

wird in 2,5 ml Benzol und 2,5 ml Ligroin gelöst, woraus nach einem Tag 2,2 g I auskristallisieren. Ausbeute: 90 %.

B) 5 g Aluminiumgries werden mit einer Spatelspitze Quecksilberacetat versetzt und mit 20 ml Wasser bedeckt. Sobald die Wasserstoffentwicklung einsetzt, wird die Lösung von 7,0 g N-Piperidinomethyl-phthalimid in 15 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Äther dazugegeben. Nach einem Tag ist die Reduktion beendet (DC-Kontrolle). Nach Abnutschen und Einengen der organischen Phase kristallisiert der Rückstand allmählich durch und kann aus Benzol/Ligroin umkristallisiert werden. Ausbeute etwa 70 %.

Die nach A) und B) hergestellten Verbindungen stimmen in den üblichen physikalischen Eigenschaften überein. Schmp. 137° (Benzol : Ligroin = 1 : 1). Farblose Kristalle, leicht löslich in Aceton und DMSO, löslich in Chloroform, schwer löslich in Wasser und Ligroin.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3)	Ber.: C 68,27	H 7,37	N 11,37
	Gef.: C 68,45	H 7,17	N 11,09

N-Morpholinomethyl-3-hydroxyphthalimidin (II)

Herstellung analog I. Der Rückstand wird in 5 ml Benzol gelöst, woraus allmählich 2,2 g II auskristallisieren. Ausbeute: 89 %. Schmp. 122° (Benzol). Farblose Kristalle. Löslichkeit wie bei I.

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248,3)	Ber.: C 62,89	H 6,50	N 11,28
	Gef.: C 62,88	H 6,16	N 10,95

N-Dimethylaminomethyl-3-hydroxyphthalimidin (III)

Herstellung analog I. Der Rückstand wird in 10 ml Benzol gelöst, woraus allmählich 2,0 g III auskristallisieren. Ausbeute: 91 %. Schmp. 116° (Benzol). Farblose Kristalle. Löslichkeit wie bei I.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,2)	Ber.: C 64,06	H 6,84	N 13,58
	Gef.: C 64,48	H 6,93	N 13,18

N-Diäthylaminomethyl-3-hydroxyphthalimidin (IV)

Herstellung analog I. Der Rückstand wird mit 30 ml Ligroin kurz ausgekocht. Aus dem Filtrat kristallisieren 1,2 g IV aus. Ausbeute: 52 %. Schmp. 93° (Ligroin). Farblose Kristalle. Löslichkeit wie bei I.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234,3)	Ber.: C 66,64	H 7,74
	Gef.: C 66,40	H 7,83

N-Diisobutylaminomethyl-3-hydroxyphthalimidin (V)

Herstellung analog I; ohne Einengen des Ansatzes kristallisieren 2,3 g V beim Abkühlen aus. Man wäscht mit Äthanol/Wasser. Ausbeute: 80 %. Schmp. 118° (Ligroin). Farblose Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, DMSO, löslich in Chloroform und heißem Ligroin, unlöslich in Wasser.

$C_{17}H_{26}N_2O_2$ (290,4)	Ber.: C 70,31	H 9,02
	Gef.: C 70,41	H 8,95

5-Benzyl-[2,3-b]-phthalimidino-perhydro-1-oxa-3,5-diazin (VI)

1,49 g Hydroxyphthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 1,07 g Benzylamin (0,01 Mol) und 1,8 g Formaldehydlösung werden 3 Std. am Rückfluß erhitzt, das Filtrat eingengt und zwei-

mal mit 50 ml Ligroin kurz ausgekocht. Bei -20° kristallisieren aus dem Ligroinfiltrat 2,0 g VI aus. Ausbeute: 72 %. Schmp. 142° (Ligroin). Farblose Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, löslich in Äther, unlöslich in Wasser.

$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,3)	Ber.: C 72,84	H 5,75	N 9,99
	Gef.: C 72,95	H 5,85	N 9,68

5-Methyl-[2,3-b]-phthalimidino-perhydro-1-oxa-3,5-diazin (VII)

Herstellung analog VI. Nach 1-stdg. Sieden und Einengen wird dreimal mit je 30 ml heißem Ligroin extrahiert. Bei -20° kristallisieren 0,7 g VII aus. Ausbeute: 35 %. Schmp. 129° (Ligroin). Eigenschaften wie bei VI.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,2)	Ber.: C 64,69	H 5,92	N 13,72
	Gef.: C 64,74	H 5,70	N 13,09

5-Isobutyl-[2,3-b]-phthalimidino-perhydro-1-oxa-3,5-diazin (VIII)

Herstellung analog VI. Nach 1-stdg. Sieden und Einengen wird mit 50 g heißem Ligroin extrahiert, woraus bei -20° 1,2 g VIII auskristallisieren. Ausbeute: 53 %. Schmp. 121° (Ligroin). Eigenschaften wie bei VI.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3)	Ber.: C 68,27	H 7,37	N 11,37
	Gef.: C 68,99	H 6,93	N 11,02

Benzylamino-bis(methyl-hydroxyphthalimidin) (IX)

Bei der Herstellung von VI fallen schon während des Erhitzens 0,2 g IX aus, die abfiltriert und mit Äthanol gewaschen werden. Ausbeute: 10 %. Schmp. 222° (Äthanol). Weiße Kristalle, löslich in DMSO und Pyridin, unlöslich in Wasser, Methanol, Aceton und Chloroform.

$C_{25}H_{23}N_3O_4$ 429,5)	Ber.: C 69,91	H 5,40	N 9,79
	Gef.: C 69,81	H 4,91	N 9,50

N-Benzyl-3-hydroxyphthalimidin (X)

1,49 g Hydroxyphthalimidin (0,01 Mol), 10 ml Äthanol und 1,07 g Benzylamin (0,01 Mol) werden 5 Std. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren 1,7 g X aus. Ausbeute: 71 %. Schmp. 153° (Äthanol). Weiße Kristalle, löslich in Methanol, Aceton, DMSO, unlöslich in Wasser und Ligroin. Die Substanz ist mit der beschriebenen¹¹⁾, aus N-Benzylphthalimid durch Reduktion mit Magnesium erhaltenen identisch, obwohl die Autoren einen Schmp. von 143° angegeben haben.

N-Benzylamino-methyl-3-hydroxyphthalimidin · HCl (XI)

1 g VI wird in 5 g 2 n HCl gelöst, woraus nach einigen Std. 0,9 g XI als Hydrochlorid auskristallisieren. Ausbeute: 83 %. Schmp. 142° (Äthanol). Weiße Kristalle, wenig löslich in Methanol, Äthanol und Wasser.

$C_{16}H_{17}N_2O_2Cl$ (304,8)	Ber.: C 63,06	H 5,62	N 9,19
	Gef.: C 63,56	H 5,58	N 8,61

11 A. Dunet u. A. Willemart, Bull. soc. chim. France 1948, 1045.

N-Isobutylamino-methyl-3-hydroxyphthalimidin (XII)

Die Herstellung erfolgt analog VI. Nach 1-stdg. Sieden und Einengen wird in 2,5 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 1 g Oxalsäure in 2,5 ml Methanol kristallisieren 1,6 g XII als Oxalat aus. Ausbeute: 50 %. Schmp. 151° (Methanol). Schmp. der Base: 94° (Chloroform). Oxalat: Weiße Kristalle, schwer löslich in Methanol, praktisch unlöslich in Aceton und Chloroform.

N-Benzyl-*N*-(3-hydroxyphthalimidinomethyl)-hydrazin (XIII)

1,49 g Hydroxyphthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 1,07 g Benzylamin (0,01 Mol) und 1,8 g Formaldehydlösung werden 3 Std. am Rückfluß erhitzt, das Filtrat eingengt und in 25 ml n HCl gelöst. Das eiskalte Filtrat wird mit einer Lösung von 0,7 g NaNO₂-in 5 ml Wasser versetzt. Nach einem Tag sind aus dem bei 0° aufbewahrten Ansatz 2,2 g N-nitrosiertes XI ausgefallen. Davon wird 1 g in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 ml 2 n HCl versetzt. Diese Mischung wird bei maximal – 5° unter Rühren in eine Suspension von 2,0 g Zinkpulver in 5,0 ml Wasser, das etwas CuSO₄ gelöst enthält, und 5,0 ml Methanol eingetropft. Danach wird nochmals 5,0 ml 2 n HCl langsam zugegeben. Nach 1 Std. wird auf dem Wasserbad kurz erhitzt, abgenutscht und etwas eingengt. Der Ansatz wird mit Salzsäure angesäuert, mit wenig Chloroform zur Reinigung ausgeschüttelt, mit Ammoniaklösung alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird nach dem Einengen mit Petroläther bis zur festen Konsistenz verrieben, die Flüssigkeit abdekantiert und der Rückstand in wenig Benzol gelöst. Nach einiger Zeit kristallisieren durch Reiben 0,25 g XIII aus. Ausbeute: 26 %. Schmp. 104° (Benzol). Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, löslich in Benzol, unlöslich in Ligroin.

C₁₆H₁₇N₃O₂ (283,3)

Ber.: C 67,82

H 6,05

N 14,83

Gef.: C 67,93

H 6,05

N 14,28

N-Benzyl-*N*-(3-hydroxyphthalimidinomethyl)-*N'*-diacetyl-hydrazin (XIV)

1 g des unter XIII beschriebenen, N-nitrosierten XI wird in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 ml 50proz. Essigsäure versetzt. Man verfährt weiter, wie unter XIII beschrieben. Nach beendeter Reaktion wird ohne Alkalisieren mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase eingengt. Der Rückstand wird mit Ligroin ausgekocht, woraus 0,6 g XIV auskristallisieren. Ausbeute: 55 %. Schmp. 129° (Ligroin) Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, unlöslich in Wasser.

Umsetzung von XIII mit Formaldehyd (XV)

1,0 g XIII wird in 10 ml Äthanol gelöst, mit 1 g Formaldehydlösung versetzt und unter gelindem Erwärmen völlig eingengt. Der Rückstand wird mit 20 ml Wasser verrieben, durch Dekantieren gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 0,9 g (86 %). Schmp. 111° (Benzol). Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, löslich in Benzol, unlöslich in Wasser.

C₁₇H₁₇N₃O₂ (295,3)

Ber.: C 69,13

H 5,80

N 14,23

Gef.: C 68,83

H 5,81

N 14,15

N-Piperidinomethyl-phthalimidin (XVI)*)*N*-Morpholinomethyl-phthalimidin (XVII)*)

* vgl. ⁵⁾ und ⁶⁾.

N-Dimethylaminomethyl-phthalimidin (XVIII)*)*N*-Diisobutylaminomethyl-phthalimidin (XIX)

Je 1,33 g Phthalimidin (0,01 Mol) werden mit 2 ml Äthanol, 0,01 Mol sek. Amin und 0,9 g Formaldehydlösung bis zur Lösung erwärmt. Die Isolierung der Reaktionsprodukte geschieht durch Einengen und Extraktion mit Ligroin bzw. Petroläther.

XVI: Ausbeute: 2,3 g (100 %) Schmp. 94°. Farblose Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, löslich in Äther, unlöslich in Wasser.
 XVII: Ausbeute: 2,0 g (86 %) Schmp. 114°.
 XVIII: Ausbeute: 1,8 g (95 %) Schmp. 65°.
 XIX: Ausbeute: 1,1 g (55 %) Schmp. 53°.

XVIII C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O (190,2)	Ber.: C 69,44	H 7,42	N 14,73
	Gef.: C 69,62	H 7,13	N 14,70

XIX C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O	Ber.: C 74,41	H 9,55	N 10,21
	Gef.: C 74,28	H 9,20	N 9,98

N,N-Bisphthalimidinomethyl-benzylamin (XX)

1,33 g Phthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 0,54 g Benzylamin (0,05 Mol) und 0,9 g Formaldehydlösung werden aufgekocht und eingengt. Es kristallisieren 0,8 g XX aus. Ausbeute: 20 %. Schmp. 177° (Äthanol). Weiße Kristalle, löslich in Chloroform und DMSO, schwer löslich in Methanol, unlöslich in Wasser und Ligroin.

C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ (397,5)	Ber.: C 75,54	H 5,83
	Gef.: C 74,30	H 5,69

N,N-Bisphthalimidinomethyl-anilin (XXI)

1,33 g Phthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 0,47 g Anilin (0,05 Mol) und 0,9 g Formaldehydlösung werden 30 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisieren 0,7 g XXI aus. Ausbeute: 18 %. Schmp. 227° (Chloroform : Äthanol = 10 : 50). Eigenschaften wie bei XX.

C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ (363,4)	Ber.: C 75,17	H 5,52
	Gef.: C 74,83	H 5,60

2-Piperidinomethyl-3-iminophthalimidin (XXII)*)

1,46 g Iminophthalimidin (0,01 Mol), 2 ml Äthanol, 0,85 g Piperidin (0,01 Mol) und 0,9 g Formaldehydlösung werden bis zum Lösen erwärmt. Nach dem Erkalten kristallisieren 2,0 g XXII aus. Ausbeute: 82 %. Schmp. 139° (Äthanol). Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, DMSO, Chloroform, unlöslich in Wasser und Ligroin.

C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O (243,3)	Ber.: C 69,11	H 7,04	N 17,27
	Gef.: C 69,47	H 7,31	N 17,07

2-Morpholinomethyl-3-iminophthalimidin (XXIII)

1,46 g Iminophthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 0,87 g Morpholin (0,01 Mol) und 0,9 g Formaldehydlösung werden kalt gelöst, eingengt und mit 50 g Ligroin ausgekocht. Daraus kristallisieren bei - 20° 1,4 g XXIII aus. Ausbeute: 57 %. Schmp. 122° (Ligroin). Eigenschaften wie bei XXII.

* vgl. 6).

2-Piperidinomethyl-3-N-piperidinomethyl-iminophthalimidin (XXIV)

1,46 g Iminophthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 1,7 g Piperidin (0,02 Mol) und 1,8 g Formaldehydlösung werden 15 Min. zum Sieden erhitzt und danach eingengt. Es kristallisieren 3 g XXIV aus. Ausbeute: 89 %. Schmp. 116° (Ligroin). Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, DMSO, löslich in Äther, unlöslich in Wasser.

$C_{20}H_{28}N_4O$ (340,7)

Ber.: C 70,55

H 8,29

N 16,46

Gef.: C 70,32

H 7,97

N 16,02

2-Morpholinomethyl-3-N-morpholinomethyl-iminophthalimidin (XXV)

Herstellung analog XXIV. Es kristallisieren 2,6 g XXV aus. Ausbeute: 76 %. Schmp. 165° (Äthanol). Eigenschaften wie bei XXIV.

5-Benzyl-[2,3-b]-phthalimidino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin (XXVI)

1,46 g Iminophthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 1,07 g Benzylamin (0,01 Mol) und 1,8 g Formaldehydlösung werden 15 Min. zum Sieden erhitzt, eingengt und zweimal mit 100 ml Petroläther ausgekocht. Daraus kristallisieren 1,8 g XXVI aus. Ausbeute: 65 %. Schmp. 77° (Petroläther). Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, Äther, schwer löslich in Ligroin, unlöslich in Wasser.

$C_{17}H_{15}N_3O$ (277,3)

Ber.: C 73,63

H 5,45

N 15,15

Gef.: C 73,56

H 5,15

N 14,48

5-Methyl-[2,3-b]-phthalimidino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin (XXVII)

Herstellung analog XXVI. Es kristallisieren 1,3 g XXVII aus. Ausbeute: 65 %. Schmp. 117° (Petroläther). Eigenschaften wie bei XXVI.

5-Isobutyl-[2,3-b]-phthalimidino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin (XXVIII)

Die Herstellung erfolgt analog XXVI. Es kristallisieren 1,1 g XXVIII aus. Nach Einengen des Filtrates auf 10 g und Animpfen kristallisieren bei - 20° weitere 0,8 g aus. Ausbeute: 79 %. Schmp. 58° (Petroläther). Weiße Kristalle, leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform, Äther, löslich in Ligroin, unlöslich in Wasser.

5-Phenyl-[2,3-b]-phthalimidino-3,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin (XXIX)

1,46 g Iminophthalimidin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 0,93 g Anilin (0,02 Mol) und 1,8 g Formaldehydlösung werden 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisieren 2,0 g XXIX aus. Ausbeute: 76 %. Schmp. 126° (Äthanol). Weiße Kristalle, leicht löslich in Chloroform, löslich in Methanol und Aceton, unlöslich in Wasser.

2-Piperidinomethyl-1,3-diimino-isoindolin (XXX)

1,45 g Diimino-isoindolin (0,01 Mol), 5 ml Äthanol, 0,85 g Piperidin (0,01 Mol) und 0,9 g Formaldehydlösung werden kalt und im Dunkeln gelöst, bei 25° i. Vak. eingengt und in 25 ml Äther gelöst. Nach einem Tag kristallisieren 2,0 g XXX aus. Ausbeute: 83 %. Schmp. 100° (Zers.); (Methanol : Äthanol = 2 : 20). Weiße Kristalle, löslich in Methanol und Aceton, unlöslich in Äther und Wasser.