

Ueber die Einwirkung von Phenylnatrium auf Ester

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich

zur Erlangung der Würde eines Doktors
der technischen Wissenschaften

genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Fritz Rathgeb

dipl. ing. chem.
von Wallisellen

Referent: Herr Prof. Dr. H. E. Fierz-David

Korreferent: Herr Prof. Dr. L. Blangey

ZÜRICH 1950

Leer - Vide - Empty

***Meiner lieben Mutter
und dem Andenken meines Vaters
in Dankbarkeit gewidmet***

Leer - Vide - Empty

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. H. E. Fierz-David

entbiete ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für das wohlwollende Interesse und die wertvollen Anregungen, mit welchen er diese Arbeit förderte.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

Einleitung	7
Allgemeines	8
a) Methoden zur Herstellung alkaliorganischer Verbindungen	8
b) Reaktionen von alkaliorganischen Verbindungen. Vergleich mit Grignardschen Verbindungen	10
Problemstellung	12
Darstellung und Umsetzungen mit Phenylnatrium	14
Die Nebenreaktionen bei Umsetzungen mit Phenylnatrium	16
Bestimmung der Nebenprodukte bei der Bildung von Phenylnatrium	17
Einfluß von aktivem Wasserstoff in α -Stellung bei Umsetzungen mit Phenylnatrium	19
Umsetzung mit stickstoffhaltigen Estern	20

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen	25
Bestimmung der Nebenprodukte bei der Bildung von Phenylnatrium	26
Einfluß von aktivem Wasserstoff in α -Stellung	29
a) Umsetzung von Palmitinsäureäthylester	29
b) Umsetzung von Essigsäureäthylester	30
c) Umsetzung von Phenyllessigsäureäthylester	31
d) Umsetzung von Malonsäurediäthylester	33
Umsetzung von stickstoffhaltigen Estern	34
a) Umsetzung von Dimethylaminoessigsäureäthylester	34
b) Umsetzung von β -Dimethylaminopropionsäureäthylester	35
c) Umsetzung von β -Diäthylaminopropionsäureäthylester	36
d) Umsetzung von β -Dimethylaminobuttersäureäthylester	37
e) Versuch zur Darstellung von 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminopentanitril aus 1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-butanol-(1)	38
f) Umsetzung von 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester	39
g) Umsetzung von Nikotinsäureäthylester	41
Zusammenfassung	43
Schlußfolgerung	45

Einleitung

Es sind heute ziemlich genau 50 Jahre verstrichen, seit *Grignard*¹ zum erstenmal über Umsetzungen mit organischen Halogenmagnesiumverbindungen berichtete. Diese neuen, später unter seinem Namen bekanntgewordenen Reaktionen haben in der präparativen organischen Chemie eine außerordentliche Bedeutung erlangt.

Trotzdem man in einzelnen Fällen erwarten durfte, daß die organischen Alkalimetallverbindungen wegen ihrer besonders hohen Reaktionsfähigkeit Umsetzungen ermöglichen, die sich mit Hilfe organischer Halogenmagnesiumverbindungen nicht verwirklichen lassen, haben sie wegen ihrer schweren Zugänglichkeit zunächst keine größere Bedeutung erlangt. Erst 30 Jahre nach der Entdeckung von Grignard lieferte *K. Ziegler*² mit den von ihm aufgefundenen organischen Lithiumverbindungen eine wichtige Bereicherung der Grignardreaktion. Zur gleichen Zeit konnten *M. Bockmühl* und *G. Ehrhart*³ von der I. G. Farbenindustrie zeigen, daß auch gewisse aromatische Halogenverbindungen mit Natrium in ausgezeichneter Ausbeute zu den entsprechenden Natriumarylen umgesetzt werden können.

Von den alkaliorganischen Verbindungen ist infolge der leichten Zugänglichkeit aller Typen von Substanzen die Rolle der Lithiumverbindungen gegenwärtig dominierend. Eine bemerkenswerte Entwicklung der organischen Natriumverbindungen für präparative Zwecke kann dagegen nicht verzeichnet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun versucht, leicht zugängliche organische Natriumverbindungen, besonders Phenylnatrium, in Grignard-Reaktionen anzuwenden, bei denen erfahrungsgemäß die organischen Magnesiumhalogenide nur schlecht oder überhaupt nicht gehen. Dabei interessierten uns hauptsächlich Umsetzungen mit substituierten Aminosäure- und heterocyclischen Estern.

¹ *Grignard*, C. r. 128, 110 (1899).

² *K. Ziegler*, A. 476, 135 (1930).

³ *D. R. P.* 633 083.

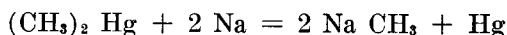
Theoretischer Teil

I. Allgemeines

Von den wichtigeren metallorganischen Verbindungen sind die alkaliorganischen Derivate zuletzt gefunden worden. Dies dürfte hauptsächlich darauf zurückzuführen sein, daß die außerordentliche Empfindlichkeit der organischen Alkaliverbindungen Anforderungen an die Gewinnung stellte, die die ältere organisch präparative Technik noch nicht meistern konnte. Die Darstellung erforderte besondere Apparaturen, in denen alle Umsetzungen unter vollkommenem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß vorgenommen werden können. Wilhelm Schlenk hat als erster diese experimentellen Schwierigkeiten beseitigt und die wichtigsten Typen der alkaliorganischen Verbindungen in reiner Form isoliert. Dagegen gelang es W. Schlenk nicht, seine interessanten Alkaliverbindungen in einfacher Weise leicht zugänglich zu machen, so daß zunächst seine vorzüglichen Arbeiten keinen nachhaltigen Einfluß auf die organisch präparativen Methoden erlangten.

a) Methoden zur Herstellung alkaliorganischer Verbindungen

*Schlenk*⁴ benützte zur Herstellung einfacher Alkaliverbindungen organische Quecksilberderivate, in denen er das Quecksilber im Sinne der Gleichung



durch Natrium verdrängte. Abgesehen davon, daß diese Umsetzungen meistens nicht eindeutig und nur mit mäßigen Ausbeuten verlaufen, sind besonders die Quecksilberverbindungen nicht sonderlich bequem zugänglich, eine Tatsache, die ihre Verwendung in größerem Umfange ausschloß.

Die vielseitige und relativ rasche Entwicklung der alkaliorganischen Verbindungen konnte daher erst stattfinden, als es gelang, bequeme Wege zu deren Herstellung zu finden.

Alle diesbezüglichen Versuche gehen auf die Erkenntnis von *H. Schlubach*⁵ zurück, daß bei der Wurtz-Fittigschen Synthese metallorganische Verbindungen als Zwischenstufen auftreten. Die als

⁴ *W. Schlenk*, B. 47, 473 (1914).

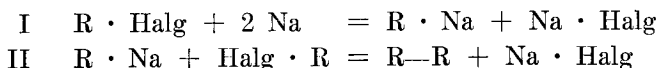
W. Schlenk, B. 49, 608 (1916).

W. Schlenk, B. 50, 262 (1917).

⁵ *H. Schlubach*, B. 52, 1910 (1919).

H. Schlubach, B. 55, 2889 (1922).

Zwischenprodukte angenommenen alkaliorganischen Verbindungen reagieren sehr rasch mit Kohlenoxyd unter Bildung von Ketonen, tertiären Alkoholen und auch Säuren; so gibt das Aethylnatrium Diäthylketon, Triäthylcarbinol und wenig Propionsäure. Die gleichen Reaktionsprodukte findet man auch wieder, wenn man Kohlenmonoxyd in einen zur Wurtz-Fittigschen Synthese dienenden Ansatz von Aethylbromid und Natrium leitet. Dies von Schlubach angewandte Abfangverfahren der metallorganischen Verbindung mit Hilfe von Kohlenmonoxyd, mit dem eine Reaktion rascher erfolgt als mit der Halogenverbindung, kann als Beweis für die Bildung von metallorganischen Zwischenprodukten bei der Wurtz-Fittigschen Synthese angesehen werden. Eine solche Synthese durchläuft demnach die zwei Phasen



Konnten bei der Wurtz-Fittigschen Synthese die natriumorganischen Verbindungen, im Gegensatz zu den Grignardschen Substanzen nicht isoliert werden, liegt das nur daran, daß infolge der großen Reaktionsfähigkeit von Na-R und R · Halg die Umsetzung II viel zu schnell abläuft.

In der Annahme, daß die lithiumorganischen Verbindungen wegen des abgeschwächten metallischen Charakters gegenüber Natrium mit organischen Halogeniden weniger rasch reagieren, versuchte *Ziegler*⁶ durch direkte Einwirkung von Lithium auf Alkyl- und Arylchloride lithiumorganische Verbindungen herzustellen. Er fand, daß in diesem Falle wegen der hohen Reaktionsträgheit der Lithiumverbindung die Wurtz-Fittigsche Synthese praktisch auf der ersten Stufe zum Stillstand kommt. Es gelang so, die untersuchten Chloride quantitativ mit Lithium umzusetzen und die organischen Lithiumverbindungen mit Ausbeuten bis zu 100 % aus der Lösung zu isolieren. Diese Umsetzung gleicht in der Einfachheit der Darstellung der Grignard-Verbindungen. Später hat vor allem *H. Gilman*⁷ die Anwendung des Ziegler'schen Verfahrens auf die verschiedensten organischen Chloride geprüft. Er konnte zeigen, daß sich die lithium- und magnesiumorganischen Verbindungen vorzüglich ergänzen. Vielfach lassen sich Lithiumverbindungen auch aus Halogeniden (z. B. Chlorbenzol, Chlornaphthalin, p-Bromdimethylanilin) gewinnen, die nicht oder nur in schlechter Ausbeute die entsprechenden Magnesiumderivate geben.

⁶ *K. Ziegler*, A. 476, 135 (1930).

⁷ *H. Gilman*, Am. Soc. 55, 1252 (1933).

H. Gilman, Am. Soc. 57, 1061 (1935).

H. Gilman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 54, 592 (1935).

Bei der Zieglerschen Synthese der organischen Lithiumverbindungen wird der normale Verlauf der Wurtz-Fittigschen Reaktion durch die Wahl eines Alkalimetalles unterbrochen, das zu reaktions-trägen Metallverbindungen führt. Umgekehrt konnte man hoffen, den gleichen Effekt auch durch Verwendung von besonders reaktions-trägen Halogenverbindungen zu erzielen. Dieser naheliegende Gedanke wurde durch M. Bockmühl und G. Ehrhart in einem Patent der *I. G. Farbenindustrie*⁸ verwirklicht. Sie machten die überraschende Entdeckung, daß sich Natrium in indifferenten Lösungsmitteln und bei einer 40 ° nicht übersteigenden Temperatur in vorzüglicher Ausbeute mit Chlorbenzol und andern aromatischen Chlorverbindungen glatt zu Phenylnatrium bzw. Natriumarylen umsetzt.

Ein dritte Möglichkeit, den normalen Verlauf der Wurtz-Fittigschen Synthese zu unterbrechen, stammt von *Morton*.⁹ Durch starke Herabsetzung der Reaktionstemperatur kann die Reaktionsgeschwindigkeit so stark begrenzt werden, daß auch an sich sehr reaktions-fähige alkaliorganische Verbindungen als Zwischenprodukte der Wurtz-Fittigschen Synthese abgefangen werden können. Es gelang Morton, durch Einwirkung von Natrium im Ueberschuß auf aliphatische Chlorverbindungen bei genau regulierter, sehr tiefer Temperatur organische Natriumverbindungen in Lösung zu erhalten. Die Anwesenheit der natriumorganischen Verbindungen bewies er durch Einleiten von Kohlendioxyd in das Reaktionsgemisch. Er erhielt auf diese Weise Carbonsäuren in Ausbeuten bis zu 57 %.

Die von Morton gefundene Möglichkeit, direkt einfache Natriumalkyle bei tiefer Temperatur herzustellen, ist sehr umständlich und bringt gegenüber der bekannten Darstellungsmethode aus Quecksilberverbindungen in präparativer Hinsicht keine Fortschritte. Diese Gruppe von Natriumverbindungen ist deshalb einstweilen einer breiteren Verwendung noch nicht zugänglich.

b) Reaktionen von alkaliorganischen Verbindungen Vergleich mit Grignardschen Verbindungen

Hinsichtlich des chemischen Verhaltens herrscht zwischen den organischen Alkali- und den Grignardschen Verbindungen eine weitgehende Aehnlichkeit. Besonders gut untersucht wurde diese Analogie bei Reaktionen mit carbonylhaltigen Verbindungen. *Ziegler*¹⁰ kommt zum Schluß, daß im allgemeinen eine Aequivalenz zwischen Magne-

⁸ *D. R. P.* 633 083.

⁹ *Morton*, *Am. Soc.* **58**, 1697 (1936).

Morton, *Am. Soc.* **63**, 324 (1941).

Morton, *Am. Soc.* **64**, 2239 (1942).

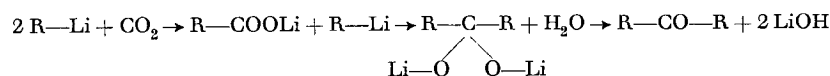
¹⁰ *K. Ziegler*, *Z. angew. Ch.* **49**, 457 (1936).

sium- und Alkaliverbindungen erwartet werden darf. In rein präparativer Hinsicht wird allerdings in den meisten Fällen die Grignardsche Synthese vorzuziehen sein.

Vom wirtschaftlichen Standpunkte aus wird aber die Synthese mit den zugänglichen aromatischen Natriumverbindungen aus billigsten Ausgangsstoffen große Vorteile bieten. Es hat sich gezeigt, daß gewisse einfache technische Prozesse, die nach der Grignardschen Methode wirtschaftlich nicht nutzbar sind, auf der Grundlage von Natriumverbindungen durchgeführt werden können; z. B. stellt die I. G. Farbenindustrie über Phenylnatrium mit Kohlendioxyd Benzoesäure her.

Gewisse Abweichungen werden sich aus der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit der metallorganischen Verbindungen ergeben. Im Verhalten gegenüber carbonylhaltigen Verbindungen konnte *H. Gilman*¹¹ zeigen, daß die Grignardschen Verbindungen angenähert gleich reaktionsfähig sind wie die entsprechenden Lithiumderivate, daß aber Natriumverbindungen eine erhöhte Aktivität besitzen. Die stärkere Reaktionsfähigkeit hat aber wieder den Nachteil vermehrter Nebenreaktionen.

*G. Wittig*¹² hat nachgewiesen, daß sich die alkaliorganischen Verbindungen gut zur Ueberwindung sterischer Hinderungen eignen. So gelingt die Umwandlung von Phtalsäuredimethylester mit Magnesiumbrombenzol nicht, dagegen sehr rasch und in guter Ausbeute mit Phenyllithium. *H. Gilman*¹³ konnte ferner zeigen, daß die Lithiumverbindungen mit Kohlendioxyd anders reagieren als die übrigen metallorganischen Verbindungen. Mit trockenem Kohlendioxyd setzen sie sich im Sinne der Reaktionsfolge



zu Dilithiumsalzen der Ketonhydrate um, die bei Zugabe von Wasser in Ketone und Lithiumhydroxyd zerfallen. Die Grignardschen Verbindungen und die Natriumaryle geben meist in guter Ausbeute die Carbonsäuren. *Ziegler*¹⁴ hat gefunden, daß diese Ausnahmestellung der Lithiumverbindung lediglich von der besonders guten Löslichkeit abhängig ist. Seine Auffassung konnte er im Experiment bestätigen, indem er zeigte, daß auch bei löslichen Natriumverbindungen die gleiche Sekundärreaktion in Erscheinung tritt. In einem wesentlichen

¹¹ *H. Gilman*, Organic Chemistry, Vol. I, 520.

¹² *G. Wittig*, B. 68, 924 (1935).

¹³ *H. Gilman*, Am. Soc. 55, 1258 (1933).

¹⁴ *K. Ziegler*, Z. angew. Ch. 49, 458 (1936).

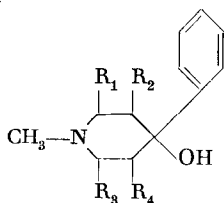
Punkte unterscheiden sich aber die alkaliorganischen Verbindungen grundsätzlich von den Grignardschen Substanzen:

Die organischen Alkaliverbindungen werden leicht an Kohlenstoffdoppelbindungen addiert. Die erste beobachtete Addition war die von *K. Ziegler*¹⁵ beschriebene Anlagerung von Phenylisopropylkalium an 1,2-Diphenyläthylen. *Ziegler*¹⁶ hat auch nachgewiesen, daß die empirisch gefundene Polymerisation von Butadien mit Natrium nichts anderes als eine natriumorganische Synthese größten Ausmaßes ist.

2. Problemstellung

In den letzten Jahren haben stickstoffhaltige tertiäre Alkohole in der pharmazeutischen Chemie sowohl als Zwischenprodukte wie auch als Endprodukte größere Bedeutung erlangt. Von den untersuchten Verbindungen sind einige als wertvoll erkannt und bereits im Handel erschienen oder wenigstens durch Patente geschützt worden. Diese Substanzen können in zwei Hauptgruppen aufgeteilt werden, die sich durch folgende allgemeine Formeln charakterisieren lassen:

1. Gruppe.



Piperidin-Derivate.

$R_1 = \text{H, Alkyl- oder Arylgruppe}$

$R_2 = \text{H, Alkyl- oder Arylgruppe}$

$R_3 = \text{H, Alkyl- oder Arylgruppe}$

$R_4 = \text{H, Alkyl- oder Arylgruppe}$

In mehreren Publikationen aus den Forschungslaboratorien der *Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, N. J.*¹⁷ wurde eine Serie von gegen 200 neuen Verbindungen dieser Gruppe beschrieben. Von den pharmakologisch geprüften Verbindungen zeigte 1-Methyl-3-äthyl-4-phenyl-4-propionyloxypiperidin ausgezeichnete analgetische Eigenschaften. Diese Verbindung ist viermal wirksamer als Morphium. Auch Patentschriften der *Imperial Chemical Industries*¹⁸ und der *Hoffmann-La Roche, Basel*¹⁹ beziehen sich auf ähnliche Verbindungen.

¹⁵ *K. Ziegler*, B. **61**, 253 (1928).

¹⁶ *K. Ziegler*, Z. angew. Ch. **49**, 499 (1936).

¹⁷ *A. Ziering*, J. Org. Chem. **12**, 894 (1947).

R. Foster, J. Pharmacol. Exptl. Therap. **91**, 195 (1947).

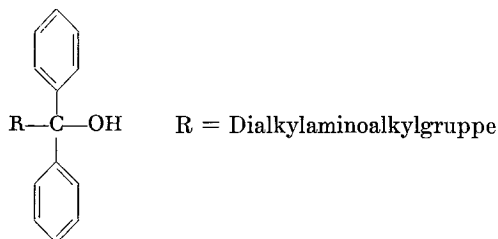
L. Randall, J. Pharmacol. Exptl. Therap. **93**, 314 (1948).

¹⁸ Brit. P. 576 962.

¹⁹ S. P. 258 143.

2. Gruppe.

Diphenyl-aminoalkyl-carbinole



In den letzten Jahren sind zahlreiche Arbeiten bekannt geworden, die sich mit der pharmakologischen Wirkung von Diphenylmethanverbindungen befassen. *Eidebenz*²⁰ fand, daß Diphenyldialkylaminomethylcarbinole leichte spasmolytische und baktericide Eigenschaften haben.

J. Denton von der American Cyanamid Co.²¹ beschreibt einige Verbindungen mit hoher spasmolytischer Wirkung. Auch aus den Laboratorien der *I. G. Farbenindustrie in Höchst*²² sind tertiäre Aminoalkohole mit ausgezeichnetem spasmolytischem Effekt bekannt geworden. Ferner hat die *Ciba*²³ in Basel ein Patent für Diphenyl-(3-dialkylaminopropyl)carbinole und die *Roche Products Ltd.*²⁴ ein ähnliches für Diphenyl-(2-dialkylaminoalkyl)carbinole erhalten.

Die erwähnten Verbindungen wurden fast ausschließlich nach Grignard durch Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid oder Phenyllithium mit den entsprechenden Ketonen dargestellt. Die Ausbeuten waren trotz Anwendung eines großen Ueberschusses an Grignardscher Verbindung durchwegs mäßig. In keinem Falle wurden Ausbeuten von über 30 %, bezogen auf das Keton, in der Literatur beschrieben. Einige Verbindungen konnten nach dieser Methode überhaupt nicht dargestellt werden; z. B. war es nicht möglich, Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol zu bekommen. Diese Umsetzung geht deshalb nicht, weil die Pyridinverbindung primär Phenylmagnesiumbromid am Stickstoff addiert und so einen in Aether unlöslichen Komplex bildet. Im heterogenen System spielen sich aber Reaktionen nur an der Oberfläche ab und können daher nur zu einem kleinen Bruchteil stattfinden.

²⁰ *Eidebenz*, Arch. Pharm., 280, 49 (1942).

²¹ *J. Denton*, Am. Soc. 71, 2050—2055 (1949).

²² Report No. P B—981, Office of the Publication Board, Dept. of Commerce, Washington, Seite 39.

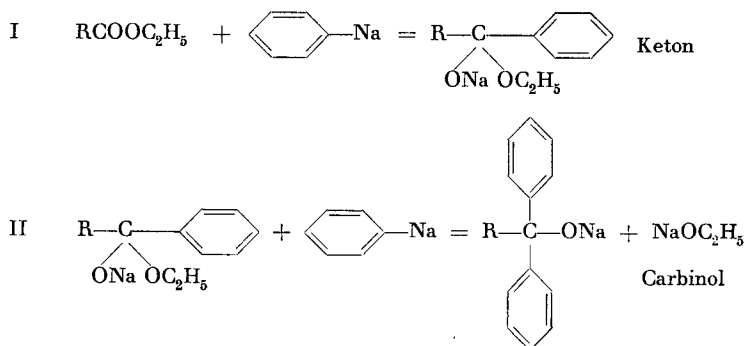
²³ S. P. 234 935.

²⁴ Brit. P. 615 136.

Wir suchten nun für diese bekannten oder ihnen analogen Verbindungen eine gangbarere Darstellungsmethode. Das Problem vereinfachte sich insofern, als durch die Grignard-Synthese nur Phenylreste eingeführt werden müssen. Es war nun ein an sich naheliegender Gedanke, in der Grignard-Synthese an Stelle von Phenylmagnesiumbromid oder Phenyllithium die aus billigen Ausgangsmaterialien zugängliche Natriumverbindung zu verwenden.

In der vorliegenden Arbeit beschränkten wir uns auf Verbindungen der 2. Gruppe, die wir durch Einwirkung von Phenylnatrium auf stickstoffhaltige Ester erhielten.

Die Umsetzung von Phenylnatrium mit Estern erfolgt nach den allgemeinen Gleichungen:

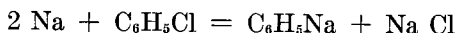


Die Reaktion verläuft über das Keton als Zwischenstufe. Es ist deshalb verständlich, daß man bei einigen Reaktionen in kleinen Mengen das Keton neben dem Carbinol isolieren kann.

3. Darstellung und Umsetzungen mit Phenylnatrium

Es ist eigentlich überraschend, daß die Synthese von Phenylnatrium so spät gefunden worden ist. Das mag damit zusammenhängen, daß man von der Allgemeingültigkeit der Wurtz-Fittigschen Synthese vollständig überzeugt war und daß man in Analogie zur Grignardschen Reaktion in Aether arbeitete. Mit Aether setzt sich aber, wie *K. Ziegler*²⁵ zeigen konnte, Phenylnatrium um, so daß die Bildung dieser Substanz nicht beobachtet werden konnte.

Die Bildung von Phenylnatrium erfolgt im Sinne der Gleichung:



²⁵ *K. Ziegler*, B. 56, 1740 (1923).

Die Arbeitsmethode zur Darstellung von Phenylnatrium geht auf das D.R.P.²⁶ der I.G. Farbenindustrie zurück. Natriumsand wird in Benzol unter Stickstoffatmosphäre und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit mit Chlorbenzol bei einer 40 ° nicht übersteigenden Temperatur umgesetzt. Erst nach beendeter Reaktion wird die Verbindung mit reaktionsfähiger Gruppe dem Phenylnatrium zugegeben. Dieser Arbeitsgang ist umständlich und gefährlich. Einmal geht die Phenylnatriumbildung ca. 12 Stunden und muß während dieser Zeit ständig unter Kontrolle gehalten werden, da die Temperatur von 40 ° wegen vermehrter Bildung von Nebenprodukten nicht überschritten werden darf. Andererseits kann auch bei niedriger Temperatur nicht vermieden werden, daß das gebildete Phenylnatrium mit Chlorbenzol zu Nebenreaktionen im Sinne der Wurtz-Fittigschen Synthese führt. Dazu muß wegen der Selbstentzündungsgefahr unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet werden.

Nun war aber schon lange bekannt, daß sich viele Effekte der Grignardschen Synthese erzielen lassen, wenn man Substanzen mit reaktionsfähigen Gruppen direkt mit Natrium und Halogenarylen zusammenbringt. Alle diese Umsetzungen verliefen mit mäßigen Ausbeuten, weil die ungenügenden Kenntnisse der empfindlichen Reaktionsbedingungen hauptsächlich die Nebenreaktionen begünstigten. Diese Arbeiten können als Vorläufer des I. G.-Verfahrens betrachtet werden.

*Morton*²⁷ hat hauptsächlich in Anlehnung an das D.R.P. der I.G. die genauen Reaktionsbedingungen studiert und gefunden, daß gute Ausbeuten bei Einhaltung folgender Bedingungen erzielt werden können:

1. Durch feinste Verteilung des Natriums, d. h. Vergrößerung der wirksamen Natriumoberfläche.
2. Ein Ueberschuß an Natrium beschränkt weitgehend die Nebenreaktionen im Sinne der Wurtz-Fittigschen Synthese.
3. Aktivierung der Natriumoberfläche durch heftiges Rühren oder mit Hilfe von Diphenylquecksilber und Amylalkohol.
4. Durchführung der Reaktion durch gleichzeitiges Mischen von Chlorbenzol, Natrium und der aktiven Verbindung bei möglichst

²⁶ D. R. P. 633 083.

²⁷ *Morton*, Am. Soc. 53, 2244 (1931).

Morton, Am. Soc. 53, 4028 (1931).

Morton, Am. Soc. 59, 1947 (1937).

Morton, Am. Soc. 59, 2074 (1937).

Morton, Am. Soc. 60, 1924 (1938).

Morton, Am. Soc. 61, 2902 (1939).

Morton, Am. Soc. 64, 2240 (1942).

tiefer Temperatur oder kontinuierliche Zugabe von Natriumstaub in das Gemisch von Chlorbenzol mit der reaktionsfähigen Substanz bei gewöhnlicher Temperatur.

*Bachmann*²⁸ erreichte gute Ausbeuten, indem er zu Natrium in Drahtform die organischen Halogenverbindungen, vermischt mit reaktionsfähigen Substanzen, zutropft.

Unsere Untersuchungen mit Phenylnatrium führten wir in Anlehnung an die erwähnte Methode von Bachmann durch, indem wir zu feinem Natriumstaub in Xylol-Benzol-Mischung direkt die Lösung des Esters in Chlorbenzol zutropften. Das Natrium wird in Xylol geschmolzen und durch intensives Rühren pulverisiert. Anschließend wird das Xylol nicht mehr abdekantiert. Es war bekannt, daß bei normalen Bedingungen keine Wanderung des Natriums vom Phenylkern in die Methylgruppen des Xylol stattfindet. In Übereinstimmung damit konnten wir auch keine Nebenprodukte isolieren, die auf eine solche Substitution schließen ließen. Als wesentliche Vorteile können im allgemeinen angeführt werden:

1. Das Vorlegen des Natriums bedingt für längere Zeit einen Natriumüberschuß, der nach Untersuchungen von Morton die Ausbeute wegen Zurückdrängung von Nebenreaktion begünstigt.
2. Das gebildete Phenylnatrium wird laufend verbraucht, so daß die Nebenreaktion im Sinne der Wurtz-Fittigschen Synthese fast vollständig ausbleibt. Dadurch kann auch das Maximum der Reaktionstemperatur, das nach dem erwähnten Patent der I. G. Farbenindustrie bei 40 ° liegt, beliebig überschritten werden, wobei eine wesentliche Verkürzung der Reaktionsdauer erreicht wird. Führt man etwa die Umsetzung in siedendem Benzol durch, kann zudem der Reaktionsverlauf besonders gut reguliert und kontrolliert werden, indem sich die Einlaufgeschwindigkeit nach dem Kühlerrücklauf richten läßt.
3. Die Reaktion braucht nicht mehr unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt zu werden.

4. Die Nebenreaktionen bei Umsetzungen mit Phenylnatrium

Als Folge der überaus großen Reaktionsfähigkeit von Natrium und organischen Natriumverbindungen werden zahlreiche Nebenreaktionen in Erscheinung treten, die die Ausbeute an dem erwarteten Hauptprodukt sehr oft auf kleine Werte vermindern. Eine Beherrschung der möglichen Nebenreaktionen ist deshalb für eine erfolgreiche An-

²⁸ *Bachmann*, J. Org. Chem. 1, 371 (1936).

wendung der organischen Natriumverbindungen von großer Bedeutung.

1. In jedem Falle wird eine gewisse Menge der entstandenen organischen Natriumverbindung mit der entsprechenden Halogenverbindung nach Wurtz-Fittig weiter reagieren.
2. Additionsreaktionen.
Es können nicht nur Additionen an Carbonylgruppen stattfinden. Es ist geradezu spezifisch für alkaliorganische Verbindungen, daß sie sich leicht an Doppelbindungen addieren. So konnte *K. Ziegler*²⁹ zeigen, daß auch die N=C-Doppelbindung in Heterocyclen sehr leicht alkaliorganische Verbindungen anlagert. Die Addition an C=C-Doppelbindungen wurde bereits erwähnt.
3. Substitutionsreaktionen.
Zwischen Verbindungen mit reaktionsfähigen Wasserstoffatomen und alkaliorganischen Verbindungen findet häufig ein wechselseitiger Austausch von Metall und Wasserstoff statt. Die Geschwindigkeit derartiger Austauschreaktionen ist sehr verschieden und hängt stark von der Beweglichkeit der Wasserstoffatome in der umgesetzten Verbindung ab. Setzt man daher carbonylhaltige Verbindungen, die beweglichen Wasserstoff in α -Stellung enthalten, mit organischen Alkaliverbindungen um, wird man stets mit einem Wettbewerb zwischen Additions- und Substitutionsreaktion zu rechnen haben.
4. Bei synthetischen Versuchen mit alkaliorganischen Verbindungen sei noch erwähnt, daß besonders Natrium und organische Natriumverbindungen mit carbonylhaltigen Stoffen leicht die bekannten Kondensationen, Umlagerungen und Spaltungen geben.

5. Bestimmung der Nebenprodukte bei der Bindung von Phenylnatrium

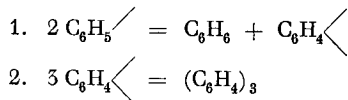
Beim Vergleich der im Patent der I. G. Farbenindustrie beschriebenen Methode und der von uns ausgearbeiteten Synthese interessierte uns ein Vergleich der Ausbeuten sowie der Anfall an Nebenprodukten als Folge der Wurtz-Fittigschen Reaktion. Dazu stellten wir in parallelen Versuchen unter gleichen Bedingungen einerseits zuerst Phenylnatrium nach der I. G.-Methode her und setzten es anschließend mit Benzoesäureäthylester um, andererseits ließen wir direkt das Gemisch von Chlorbenzol und Benzoesäureäthylester auf Natrium sand einwirken. Im Reaktionsgemisch bestimmten wir die erhaltene Menge Triphenylcarbinol und identifizierten die Nebenprodukte.

²⁹ *K. Ziegler*, B. 63, 1847 (1930).
K. Ziegler, A. 485, 174 (1931).

Umgesetzt wurden je 37,5 g Natrium, 92 g Chlorbenzol und 61 g Benzoesäureäthylester. Die Reaktionstemperatur hat 40° nie überschritten. Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle zusammengefaßt.

Methode I. G. Farbenindustrie		Verbesserte Methode	
<i>Nebenprodukte:</i>	Smp.	<i>Nebenprodukte:</i>	Smp.
kristallisierte Substanzen		kristallisierte Substanzen	
Diphenyl 8,5 g	69°	Diphenyl 0,95 g	69°
o'-Diphenylbenzol 2,9 g	56°		
o,o Diphenyl- diphenyl 0,65 g	116°		
p-Diphenylbenzol 0,53 g	211°		
Triphenylen 0,36 g	196°		
nicht kristalline Substanzen		nicht kristalline Substanzen	
Oel unbekannter Zusammensetzung 3,59 g		Oel unbekannter Zusammensetzung 1,14 g	
Nebenprodukte: 16,53 g		Nebenprodukte: 2,09 g	
<i>Hauptprodukt:</i>		<i>Hauptprodukt:</i>	
Triphenyl- carbinol 76,5 g = 72 %	159°	Triphenyl- carbinol 78,5 g = 74 %	159°

Die identifizierten Kohlenwasserstoffe wurden auch von *W. Bachmann*³⁰ bei der Einwirkung von Natrium auf siedendes Chlorbenzol nachgewiesen. Die Bildung dieser Kohlenwasserstoffe, außer Triphenyl, läßt sich zwanglos über eine Substitutionsreaktion des Natriums erklären. Zum Beispiel wechselt Natrium im Austausch gegen Wasserstoff vom Phenylnatrium zum Diphenyl, und das gebildete Diphenylnatrium reagiert seinerseits wieder mit Chlorbenzol zu p- und o-Diphenylbenzol. Dagegen kann für die Entstehung von Triphenylen keine eindeutige Erklärung gegeben werden. Die von Bachmann vertretene Annahme, daß die Bildung über eine Disproportionierung von freien Phenylradikalen nach dem Schema



erfolgt, wird von *Hückel*³¹ neuerdings abgelehnt.

³⁰ *W. Bachmann*, Am. Soc. 49, 2089 (1927).

³¹ *W. Hückel*, Theoretische Grundlagen der org. Chemie, 5. Auflage, Band 1, Seite 551.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß nach der neuen Methode die Ausbeute an Hauptprodukt nicht wesentlich höher liegt, daß aber der Anfall an Nebenprodukten wesentlich zurückgeht. Die verringerte Menge an Nebenprodukten erleichtert wesentlich die Isolierung und Reindarstellung des Hauptproduktes.

6. Einfluß von aktivem Wasserstoff in α -Stellung bei Umsetzungen mit Phenylnatrium

In einer Versuchsreihe wurde der Einfluß von aktiven Wasserstoffatomen in α -Stellung bei Umsetzungen mit Phenylnatrium bestimmt. Es wurde die Reihe Palmitinsäureäthylester, Essigsäureäthylester, Phenylessigsäureäthylester und Malonsäurediäthylester untersucht. Sämtliche Ester wurden mit der berechneten Menge Chlorbenzol und Natrium bei einer 40° nicht übersteigenden Reaktionstemperatur nach der beschriebenen Methode zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsgemische wurden chromatographisch getrennt. Die Resultate sind in der Tabelle zusammengestellt.

	Hauptprodukte		Isolierte Nebenprodukte		
	Carbinol	Keton	nach Wurtz-Fittig	Säure	sonstige Nebenprodukte
Palmitinsäureäthylester	Diphenylpalmitylcarbinol 80 %	Phenylpalmitylketon 12,5 %	Diphenyl 1 %	—	
Essigester bei 40°	Diphenylmethylcarbinol 31,5 %	—			
Essigester unter Rückfluß bei 91°	Methyldiphenylcarbinol 22,5 %	—			
Phenylessigsäureäthylester	Benzyl-diphenylcarbinol 28,5 %	Desoxybenzoin 13,5 %	Diphenyl 0,85 %	Phenylessigsäure 38,5 %	
Malonsäurediäthylester	—	—	Diphenyl 6,5 %		Triphenylcarbinol 7,3 %

Sämtliche Ausbeuten beziehen sich auf Natrium.

Bei der Umsetzung von Palmitinsäureäthylester mit Phenylnatrium nimmt die Reaktion den erwarteten Verlauf. Die Wasserstoffatome in α -Stellung sind für eine Substitutionsreaktion noch nicht genügend aktiv.

Essigester erleidet bei der Umsetzung mit Phenylnatrium durch Nebenreaktionen eine kräftige Ausbeuteverminderung, die bei erhöhter Reaktionstemperatur noch ausgeprägter in Erscheinung tritt. Die Bildung von harzartigen Nebenprodukten dürfte primär auf eine Substitutionsreaktion zurückgehen, indem die Mononatriumverbindung des Essigesters entsteht, die dann im Sinne der Acetessigesterkondensation weiter reagiert. Die Wasserstoffatome des Phenylessigsäureäthylesters sind nun besonders aktiv. Der Austausch von Wasserstoff gegen Natrium findet schon mit metallischem Natrium statt. Der Verlauf der normalen Additionsreaktion wird daher stark von der Geschwindigkeit beeinflusst, mit der die Substitution verläuft. Die bestimmte Ausbeute von 28,5 % an Benzyl-diphenylcarbinol erlaubt den Schluß, daß das Reaktionsbild noch nicht vollständig von der Konkurrenzreaktion bestimmt wird, daß aber in diesem Falle die zulässige Aktivität der Wasserstoffatome in α -Stellung erreicht ist. Bemerkenswert ist ferner, daß Desoxybenzoin, als Zwischenprodukt der Benzyl-diphenylcarbinol-Bildung, in größeren Mengen isoliert werden konnte. Im Reaktionsgemisch von Malonsäurediäthylester mit Phenylnatrium ließen sich 1,1,3,3-Tetraphenylpropandiol-(1,3) und auch 1,3-Diphenylpropandion-(1,3) nicht mehr nachweisen. Die Additionsreaktion von Phenylnatrium an die Estergruppen ist im Wettbewerb mit Substitutions- und Kondensationsreaktionen vollständig ausgeblieben. 1,1,3,3-Tetraphenylpropandiol-(1,3) läßt sich aber mit Phenylmagnesiumbromid in guter Ausbeute aus Malonester erhalten. Man kann deshalb im allgemeinen sagen, daß organische Magnesiumverbindungen nur addieren, die reaktionsfähigeren Natriumverbindungen in Gegenwart von aktivem Wasserstoff vorzugsweise substituieren.

Aus dem vollständig verharzten Reaktionsgemisch ließ sich neben ungewöhnlich viel Diphenyl eine einzige kristalline Verbindung erhalten, die als Triphenylcarbinol identifiziert werden konnte. Der Reaktionsmechanismus, der wahrscheinlich über eine Spaltung von Malonester zu Triphenylcarbinol führt und die Bildung von Diphenyl einschließt, wurde nicht weiter untersucht.

7. Umsetzungen mit stickstoffhaltigen Estern

In der Hauptarbeit wurde die Umsetzung von Phenylnatrium mit den verschiedensten stickstoffhaltigen Estern geprüft. Die Verwendung von Phenylnatrium zu Umsetzungen mit substituierten Amino-

säureestern und heterocyclischen Estern ist bis dahin in der Literatur nicht bekannt geworden. Alle untersuchten Ester reagierten eindeutig mit Phenylnatrium unter Addition an die Estergruppe. Eine überwiegende Konkurrenzierung durch Substitutionsreaktionen konnte in keinem der geprüften Beispiele festgestellt werden.

Es wurden folgende Ester umgesetzt:

Dimethylaminoessigsäureäthylester, β -Dimethylaminopropionsäureäthylester, β -Diäthylaminopropionsäureäthylester, β -Dimethylaminobuttersäureäthylester, Nikotinsäureäthylester und 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester. Außer 1,1-Diphenyl-2-dimethylamino-äthanol-(1), das zuerst von *Eidebenz*³² aus Dimethylaminoessigsäureäthylester und Phenylmagnesiumbromid hergestellt wurde, sind alle dargestellten Verbindungen neu.

Nach Abschluß dieser Arbeit wurde durch ein Patent der Roche Products Ltd.³³ das 1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-propanol-(1) beschrieben. Die erwähnten physikalischen Daten stimmten mit den von uns gefundenen vollständig überein.

In der Tabelle sind die Resultate zusammengestellt.

Von den umgesetzten Estern gibt Dimethylaminoessigsäureäthylester die schlechteste Ausbeute von nur 19,5 %. Dies ist aber gleichzeitig auch die Verbindung mit dem aktivsten Wasserstoff in α -Stellung, so daß die Additionsreaktion bereits durch Substitution begrenzt wird. Neben dem Hauptprodukt konnte noch eine kristalline Verbindung isoliert werden, deren Analyse auf Dimethylaminoacetophenon stimmt. Die substituierten β -Aminosäureester geben schon bessere Ausbeuten, da die α -ständigen Wasserstoffatome bereits weniger aktiviert sind.

1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-butanol-(1) wurde in der Absicht hergestellt, dieses Produkt für die Synthese von 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-(3) zu benützen. Die von *Ehrhart*³⁴ in den I. G.-Werken Höchst gefundene Synthese befriedigt nicht vollständig. Bei der Kondensation von Diphenylacetonitril mit 1-Dimethylamino-2-chlorpropan in Gegenwart von Natriumamid entstehen in gleichen Mengen zwei isomere Nitrile, nämlich 2,2-Diphenyl-4-dimethylaminopentannitril und 2,2-Diphenyl-3-methyl-4-dimethylaminobutannitril, wobei nur 2,2-Diphenyl-4-dimethylaminopentannitril mit Aethylmagnesiumbromid zu 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-(3) umgesetzt werden kann.

³² *Eidebenz*, Arch. Pharm., 280, 49 (1942).

³³ Brit. P. 615 136.

³⁴ Report No. PB—981, Office of the Publication Board, Dept. of Commerce, Washington, Seite 91.

Umsetzung mit stick

Ausgangsprodukt	Hauptprodukt	
	Name	Formel
Dimethylaminoessigsäure-äthylester	1,1-Diphenyl-2-dimethyl-amino-äthanol-(1) Hydrochlorid	
β -Dimethylaminopropion-säureäthylester	1,1-Diphenyl-3-dimethyl-amino-propanol-(1) Hydrochlorid	$C_{17}H_{21}NO$ $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$
β -Diäthylaminopropion-säureäthylester	1,1-Diphenyl-3-diäthyl-amino-propanol-(1) Hydrochlorid	$C_{19}H_{25}NO$ $C_{19}H_{25}NO \cdot HCl$
β -Dimethylaminobutter-säureäthylester	1,1-Diphenyl-3-dimethyl-amino-butanol-(1) Hydrochlorid	$C_{18}H_{23}NO$ $C_{18}H_{23}NO \cdot HCl$
1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester	(4-[1-Methyl-4-phenyl-piperidyl])-diphenyl-carbinol Hydrochlorid	$C_{25}H_{27}NO$ $C_{25}H_{27}NO \cdot HCl$
Nikotinsäureäthylester	Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol Hydrochlorid, 1 Mol. Kristallwasser	$C_{18}H_{15}NO$ $C_{18}H_{15}NO \cdot HCl$ $C_{18}H_{15}NO \cdot HCl \cdot H_2O$

Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert, und die Ausbeuten beziehen sich auf das Natrium.

Chlorierung von 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobutanol mit Thionylchlorid und Umsetzung mit Natriumcyanid gab nicht das gewünschte 2,2-Diphenyl-4-dimethylaminopentannitril. Es konnte lediglich das durch Chlorwasserstoff-Abspaltung erhaltene 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobuten-(1) identifiziert werden.

Weitere Versuche in dieser Richtung sind noch im Gange und werden später veröffentlicht.

stoffhaltigen Estern

Ausbeute	Analyse								Smp.
	C		H		N		Cl		
	% ber	% gef	% ber	% gef	% ber	% gef	% ber	% gef	
19,5 %									
33 %	69.97	69.79	7.60	7.66	4.80	4.98			164 ° 206 °
22 %	80.52 71.36	80.48 71.30	8.89 8.19	8.88 8.06	4.38	4.29			51 ° 205 °
22 %	80.25 70.69	80.30 70.63	8.61 7.91	8.62 7.86	4.58	4.64	11.59	11.72	122,5 ° 204 °
58 %	84.00 76.23	84.07 76.37	7.62 7.16	7.56 7.27	3.73 3.55	3.76 3.62	9.00	9.04	122 ° 231 °
43,5 %	72.60 68.46	72.71 68.82	5.41 5.75	5.46 5.38	4.70	5.44 4.73	11.91	11.68	118 ° 220 °

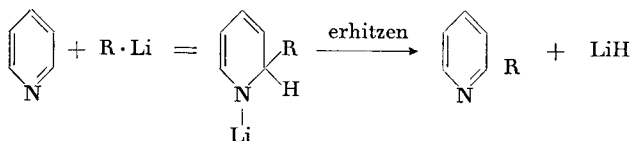
Mit 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester stand eine Verbindung zur Verfügung, die in α -Stellung keinen Wasserstoff mehr aufweist. Dementsprechend ist die Substitutionsmöglichkeit vollständig ausgeschaltet und die Ausbeute an 4-(1-Methyl-4-phenylpiperidyl)-diphenylcarbinol wesentlich besser.

Bemerkenswert ist die gegenüber dem Patent der *I. G. Farbenindustrie*³⁵ verbesserte Synthese für 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester, die im experimentellen Teil näher beschrieben ist und auch in weiteren Fällen gute Dienste leisten dürfte.

³⁵ D. R. P. 679 281.

Es wurde gefunden, daß in wasserfreien Lösungsmitteln suspendierte Hydrochloride von Aminen mit Natriumamid direkt in die freien Basen übergeführt werden können. Verwendet man halogen-substituierte Amine zu Kondensationen mit Natriumamid, können daher direkt die Hydrochloride angesetzt werden, wobei die Amine selbst im Moment der Kondensation durch einen Ueberschuß an Natriumamid vorgängig freigesetzt werden. Der Vorteil zeigt sich sofort, wenn die Amine, wie zum Beispiel Methyldi-(β -chloräthyl)-amin, sehr instabil und dazu noch äußerst giftig sind.

Nikotinsäureäthylester kann mit Phenylmagnesiumbromid nicht zu Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol umgesetzt werden, da sich die Grignardsche Verbindung an den Stickstoff anlagert und der gebildete Komplex in Aether unlöslich wird. Andererseits fand *K. Ziegler*,³⁶ daß Pyridin und andere Heterocyclus Lithiumalkyle und -aryle lebhaft schon bei Raumtemperatur an die N=C-Doppelbindung im Sinne der Gleichung



addieren.

Die Additionsprodukte können dann durch Erhitzen in Lithiumhydrid und in das entsprechende Pyridinderivat gespalten werden. Bei der Umsetzung von Phenylnatrium mit Nikotinsäureäthylester war keine Konkurrenzierung durch Substitution zu erwarten, da aktiver Wasserstoff in der Verbindung fehlt, dagegen mußte mit einem Wettbewerb zwischen der Addition an N=C-Doppelbindung und an die Carbonylgruppe gerechnet werden. Die Untersuchung ergab, daß als einziges Hauptprodukt nur Diphenyl-(3-pyridyl)-carbinol entsteht und die erwartete Ueberlagerung der beiden Additionsreaktionen nicht stattfand. Daraus läßt sich schließen, daß die Additions-geschwindigkeit an die N=C-Doppelbindung wesentlich kleiner ist als an die O=C-Doppelbindung.

Die Umsetzung von Phenylnatrium mit Nikotinsäureäthylester bei 90° führt zu einer etwas kleineren Ausbeute, doch wird der Reaktionsmechanismus nicht beeinflusst.

³⁶ *K. Ziegler*, B. 63, 1847 (1930).
K. Ziegler, A. 485, 174 (1931).

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen

Sämtliche Reaktionen werden in einem 500-ccm-Pyrex-Fünfhalskolben durchgeführt. Der Kolben wird mit Thermometer, Tropftrichter, Rückflußkühler und einem wirksamen Rührer aus rostfreiem Stahl ausgerüstet. Der Rührer wird direkt mit einem Labormotor von ca. 1500 Touren gekoppelt.

a) Herstellung von Natriumstaub

Natrium in Stückform wird in Xylol bei 125 ° bis 130 ° geschmolzen. Nach Entfernung des Oelbades wird das flüssige Natrium mit vollen Touren gerührt bis die Temperatur unter 90 ° gesunken ist. Natriumstaub an den Kolbenwänden wird mit Benzol hinuntergespült.

b) Aktivierung

Um die Phenylnatriumbildung in Gang zu bringen, wird wenig Alkohol zusammen mit einem Teil des Chlorbenzols zugesetzt. Nach wenigen Minuten erscheinen an der blanken Natriumoberfläche schwarze Punkte. Gleichzeitig steigt die Temperatur weiter an, und bei 40 ° setzt man mit der Wasserkühlung ein.

Das Auftreten der dunklen Punkte sowie das stetige Ansteigen der Temperatur zeigen den Beginn der Reaktion an. Nun kann man den Ester, vermischt mit dem Rest des Chlorbenzols, zugeben. Während der Reaktion wird ständig langsam gerührt.

c) Kühlung und Regulierung der Temperatur

Zur Kühlung stellt man den Reaktionskolben in ein Gefäß mit fließendem kaltem Wasser. Durch Regulierung der Kühlwasserhöhe am Reaktionskolben kann bei konstantem Zulauf der Ester-Chlorbenzol-Mischung die gewünschte Reaktionstemperatur genau eingehalten werden. Es empfiehlt sich, ständig mit einer kleinen Kühlreserve zu arbeiten. Dadurch kann ein zu rapider Verlauf der stark exothermen Umsetzung verhindert werden: Steigt die Temperatur zu schnell an, stoppt man den weiteren Zulauf des Esters und läßt den Kühlwasserspiegel das Maximum erreichen. Der Einlauf der Ester-Chlorbenzol-Mischung dauert meistens 35 bis 45 Minuten. An-

schließlich wird die Reaktionstemperatur durch Schwächung der Kühlung beibehalten, bis schließlich bei gänzlicher Unterbrechung die Temperatur nicht mehr ansteigt. Hat sich die Reaktionstemperatur der Raumtemperatur angeglichen, wird die Reaktion unterbrochen.

d) Aufarbeitung der Reaktionsmischung

Da die größeren Natriumteilchen nicht zu Ende reagieren, müssen diese durch Zusatz von wenig Alkohol vernichtet werden. Man kann aber auch die Benzollösung direkt mit Wasser vorsichtig unterschichten. Die Natriumteilchen sammeln sich dabei an der Grenzfläche Benzollösung-Wasser und setzen sich mit dem Wasser um. Die Benzollösung wird zur Entfernung des Kochsalzes und des Natriumhydroxyds mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt.

2. Bestimmung der Nebenprodukte bei der Bildung von Phenylnatrium

a) Getrennte Bildung und Umsetzung von Phenylnatrium

Ansatz: 37,5 g Natrium
92 g Chlorbenzol
61 g Benzoesäureäthylester

In einem 1500-ccm-Fünfhalskolben werden 37,5 g Natrium in Stückform in 150 ccm Xylol auf 130 ° erwärmt und unter kräftigem Rühren abgekühlt. Das Xylol wird abdekantiert, und der feine Natriumstaub wird mit Benzol gewaschen. Nun setzt man 500 ccm Benzol zu, aktiviert das Natrium mit 1 ccm Alkohol und tropft langsam 92 g Chlorbenzol zu. Die Reaktion setzt sofort ein, die Temperatur steigt an, und an der blanken Natriumoberfläche erscheinen dunkle Punkte, die sich rasch vergrößern. Durch Wasserkühlung wird die Reaktionstemperatur zwischen 37 ° und 40 ° gehalten. Nach 65 Minuten war alles Chlorbenzol zugesetzt, und nach 140 Minuten trat bei Unterbruch der Kühlung keine Selbsterwärmung mehr ein. Das gebildete Phenylnatrium wird tropfenweise mit 61 g Benzoesäureäthylester umgesetzt, wobei die Temperatur durch Kühlung auf 45 ° gehalten wird. Nicht umgesetztes Natrium wird mit wenig 50%igen wässrigem Alkohol vernichtet. Die mehrmals mit Wasser ausgeschüttelte Benzollösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Dabei kristallisieren 51 g Triphenylcarbinol aus. Die Mutterlauge wird direkt chromatographiert.

Chromatogramm

700 g Aluminiumoxyd; Fraktionen zu 500 cem

Frakt.	cem	Lösungsmittel	Eluierte Substanz	Smp.	Bemerkungen
1—5	2 500	Petroläther	14,3 g	54 °	
6—11	3 000	Petroläther	0,65 g	114 °	
12—14	1 500	Petroläther/Benzol 5:1	0,53 g	210 °	
15—20	3 000	Petroläther/Benzol 5:1	0,36 g	195 °	
21—33	6 500	Petroläther/Benzol 1:1	0,69 g	Oel	
			16,53 g		
33—75	21 500	Benzol	25,5 g	159 °	Triphenylcarbinol

Nebenprodukte: 16,53 g

Triphenylcarbinol: 76,5 g = 72 % bez. auf Natrium.

Fraktionen 1—5.

Diese Fraktionen werden im Vakuum destilliert.

1. Fraktion: 138 °—142 ° / 16 mm
Schmelzpunkt: 69 ° Diphenyl
Menge: 8,5 g
2. Fraktion: 142 °—192 ° / 16 mm
kristallisiert nicht
Menge: 2,3 g
3. Fraktion: 192 °—194 ° / 16 mm
Schmelzpunkt: 56 ° o,o-Diphenylbenzol
Menge: 2,9 g

Analyse:³⁷

18,01 mg Subst. gaben 61,55 mg CO₂ und 10,51 mg H₂O

gef. C 93,26 % H 6,53 %

C₁₈H₁₄ ber. C 94,12 % H 5,88 % o,o-Diphenylbenzol

Fraktionen 6—11.

Nach zweimaliger Umkristallisation aus Petroläther/Benzol 2:1 steigt der Schmelzpunkt auf 116 °.

Schmelzpunkt: 116 ° o,o-Diphenyldiphenyl

³⁷ Die Analysen wurden im Mikrolaboratorium der technisch-chemischen Abteilung der E. T. H. (Leitung: Frl. M. Aebi) ausgeführt.

Analyse:

17,19 mg Subst. gaben 58,90 mg CO₂ und 9,34 mg H₂O
gef. C 93,51 % H 6,08 %
C₂₄H₁₈ ber. C 94,12 % H 5,88 % o,o-Diphenyldiphenyl

Fraktionen 12—14.

Diese Fraktionen werden zweimal aus Petroläther/Benzol 2:1 umkristallisiert, der Schmelzpunkt bleibt konstant 211 °.

Schmelzpunkt: 211 ° p-Diphenylbenzol

Fraktionen 15—20.

Zweimaliges Umkristallisieren aus Petroläther/Benzol 1:1 gibt einen Schmelzpunkt von 196 °.

Schmelzpunkt: 196 ° Triphenylen

Analyse:

18,07 mg Subst. gaben 62,55 mg CO₂ und 8,74 mg H₂O
gef. C 94,46 % H 5,41 %
C₁₈H₁₂ ber. C 94,70 % H 5,30 % Triphenylen

Fraktionen 33—75.

Der Schmelzpunkt bleibt nach zweimaliger Umkristallisation bei 159 °.

Schmelzpunkt: 159 ° Triphenylcarbinol

Analyse:

18,72 mg Subst. gaben 45,04 mg CO₂ und 10,80 mg H₂O
gef. C 87,38 % H 6,46 %
C₁₈H₁₆O ber. C 87,66 % H 6,19 % Triphenylcarbinol

b) Gleichzeitige Bildung und Umsetzung von Phenylnatrium

Ansatz: 37,5 g Natrium
92 g Chlorbenzol
61 g Benzoesäureäthylester

Wie in Versuch a) beschrieben, werden 37,5 g Natrium pulverisiert und in 500 ccm Benzol mit 1 ccm Alkohol in 15 g Chlorbenzol aktiviert. Die Temperatur steigt rasch an, und das Natrium zeigt die schwarzen Punkte, ein Zeichen, daß die Phenylnatriumbildung eingesetzt hat. Nun wird das Zutropfen von 61 g Benzoesäureäthylester mit 77 g Chlorbenzol so reguliert, daß die Reaktionstemperatur bei intensiver Wasserkühlung 40 ° nie übersteigt. Nach 2½ Stunden werden kleine Reste von Natrium mit wässrigem Alkohol zerstört. Die Benzol-lösung wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet

und eingeengt. 45 g Triphenylcarbinol kristallisieren aus. Die Mutterlauge wird chromatographiert.

Chromatogramm

700 g Aluminiumoxyd; Fraktionen zu 500 ccm

Frakt.	ccm	Lösungsmittel	Eluierte Substanz	Smp.	Bemerkungen
1—4	2 000	Petroläther	0,95 g	67 °	Diphenyl
5—8	2 000	Petroläther/Benzol 5:1	0,32 g	Öel	
9—12	2 500	Petroläther/Benzol 1:1	0,82 g	Öel	
			2,09 g		
13—62	25 000	Benzol	33,5 g	159 °	Triphenylcarbinol

Nebenprodukte: 2,09 g

Triphenylcarbinol: 78,5 g = 74 % bez. auf Natrium.

Aus den Fraktionen 1—4 konnten durch Umkristallisation aus Benzol/Petroläther 550 mg reines Diphenyl vom Schmelzpunkt 69 ° erhalten werden.

3. Einfluß von aktivem Wasserstoff in α -Stellung

Umsetzung von Palmitinsäureäthylester mit Phenylnatrium zu Diphenyl-palmitylcarbinol

Ansatz: 15 g Natrium

37 g Chlorbenzol

50 g Palmitinsäureäthylester, 10 % Ueberschuß

15 g Natrium werden in 50 ccm Xylol geschmolzen und unter kräftigem Rühren abgekühlt. Dem fein verteilten Natrium werden 200 ccm Benzol zugesetzt. Mit 0,5 ccm Alkohol in 5 g Chlorbenzol wird das Natrium aktiviert. Die Temperatur steigt rasch auf 40 ° C. Unter Wasserkühlung wird bei einer Reaktionstemperatur von 38 ° bis 40 ° eine Lösung von 50 g Palmitinsäureäthylester in 32 g Chlorbenzol zugetropft. Nach 40 Minuten ist der Zulauf fertig und nach 1¾ Stunden die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird zur Zerstörung des restlichen Natriums mit Alkohol versetzt, die Benzollösung mehrmals ausgeschüttelt und nach der Trocknung über Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand von 59 g kristallisierte vollständig. Das Rohprodukt wird in wenig Benzol gelöst und chromatographiert.

Chromatogramm

700 g Aluminiumoxyd; Fraktionen zu 400 ccm

Frakt.	ccm	Lösungsmittel	Eluierte Substanz	Smp.	Bemerkungen
1—3	1 200	Petroläther	520 mg	69 °	Diphenyl
4—26	9 200	Petroläther	6,5 g	58,5 °	Phenyl- palmitylketon
27—72	18 400	Petroläther/Benzol 1:1	50,82 g	47,5 °	Diphenyl- palmityl- carbinol

Nebenprodukte: 0,52 g

Hauptprodukte:

Phenyl-palmitylketon 6,5 g = 12,5 % bez. auf Natrium

Diphenyl-palmitylcarbinol 50,82 g = 80 % bez. auf Natrium

Umsetzung von Essigsäureäthylester mit Phenylnatrium zu 1,1-Diphenyl-äthanol-(1)

a) Reaktionstemperatur 40 °

Ansatz: 12 g Natrium
 30 g Chlorbenzol
 12 g Essigester

12 g Natrium werden, wie üblich, in 75 ccm Xylol pulverisiert und nach Zufügen von 200 ccm Benzol mit 0,5 ccm Alkohol in 5 g Chlorbenzol aktiviert. Nach 8 Minuten ist die Temperatur von 22 ° auf 39 ° gestiegen, worauf mit der Wasserkühlung eingesetzt wird. Im Verlaufe von 45 Minuten wird der Rest des Chlorbenzols mit dem Essigester zugetropft und die Temperatur auf 38 ° bis 40 ° gehalten. Nach weiteren 55 Minuten kann die Kühlung unterbrochen werden. Nach 2 Stunden werden Reste von Natrium mit Alkohol zerstört. Die Benzollösung wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das 1,1-Diphenyl-äthanol-(1) kristallisierte aus. Smp. 80 °.

Die Ausbeute beträgt 8,2 g = 31,5 % bez. auf Natrium.

b) Reaktionstemperatur 90 °, Rückfluß

Ansatz: 18 g Natrium
 45 g Chlorbenzol
 18 g Essigester

18 g Natriumstaub in 75 ccm Xylol und 200 ccm Benzol werden mit 0,5 ccm Alkohol in 7 g Chlorbenzol aktiviert. Nach dem Reaktionsbeginn läßt man ohne Kühlung 18 g Essigester mit 38 g Chlorbenzol eintropfen. Die Temperatur steigt an, und bei 91° beginnt das Reaktionsgemisch zu sieden. Der Zulauf des Esters wird so reguliert, daß die Mischung ständig leicht kocht. Dauer 30 Minuten. Nach 2½ Stunden hat sich die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und wird zur Vernichtung von unverändertem Natrium mit wässrigem Alkohol versetzt. Die mit Wasser ausgeschüttelte Benzollösung wird eingedampft. Der Rückstand von 17,5 g bildete ein zähes Harz und wird nach erneutem Lösen in wenig Benzol chromatographiert.

Chromatogramm

500 g Aluminiumoxyd; Fraktionen zu 200 ccm

Frakt.	ccm	Lösungsmittel	Eluierte Substanz	Smp.	Bemerkungen
1—10	2 000	Petroläther	1,05 g	Oel	Methyl- diphenyl- carbinol
11—24	2 800	Petroläther/Benzol 5:1	0,85 g	Oel	
25—41	3 400	Petroläther/Benzol 1:1	1,4 g	Oel	
42—72	6 200	Benzol	8,8 g		
73—80	1 600	Alkohol	4,4 g	Harz	
			16,50 g		

Die Fraktionen 42—72 werden aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmelzpunkt 80° C.

Ausbeute: 8,8 g = 22,5 % bez. auf Natrium.

Umsetzung von Phenylelessigsäureäthylester mit Phenylnatrium zu 1,1-Diphenyl-2-phenyl-äthanol-(1)

Ansatz: 18,4 g Natrium
45 g Chlorbenzol
33 g Phenylelessigsäureäthylester

18,4 g Natrium werden in 100 ccm Xylol geschmolzen und unter intensivem Turbinieren abgekühlt. Zum feinen Natriumstaub gibt man 200 ccm Benzol und aktiviert mit 0,7 ccm Alkohol in 8 g Chlor-

benzol. Nach Eintritt der Phenylnatriumbildung wird unter Wasserkühlung eine Mischung von 37 g Chlorbenzol und 33 g Phenylessigsäureäthylester derart zugetropft, daß die Temperatur nicht über 40° steigt. Der Einlauf dauert 35 Minuten. Nach 2 Stunden steigt die Temperatur nach Entfernung der Kühlung nicht mehr an, und das zurückgebliebene Natrium wird mit Alkohol zerstört. Die Benzollösung wird mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abdestilliert. Als Rückstand blieben 27 g eines zähen, dunkelbraunen Harzes. Das Harz wird erneut in wenig Benzol gelöst und chromatographiert.

Chromatogramm

500 g Aluminiumoxyd; Fraktionen zu 250 ccm

Frakt.	ccm	Lösungsmittel	Eluierte Substanz		Bemerkungen
1	250	Petroläther	0,52 g	68–70 °	Diphenyl
2—3	500	Petroläther	0,17 g	Oel	
4—26	5 500	Petroläther	5,3 g	53 °	Desoxybenzoin
27—49	5 500	Petroläther/Benzol 1:1	15,6 g	86 °	Benzyl-diphenyl-carbinol
50—55	1 500	Benzol/Aether 1:1	1,1 g	Oel	
56—62	1 750	Aether	1,6 g	Oel	
63—68	1 500	Alkohol	2,3 g	Oel	
			26,59 g		

Die Fraktionen 4—26 werden aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Die Substanz zeigt einen Schmelzpunkt von 58° und gibt mit Desoxybenzoin keine Schmelzpunktdepression.

Die Fraktionen 27—49 geben nach dem Umkristallisieren aus Benzol einen Schmelzpunkt von 87°. Mit Benzyl-diphenyl-carbinol konnte keine Schmelzpunktdepression festgestellt werden.

Die Ausbeute an 1,1-Diphenyl-2-phenyl-äthanol-(1) beträgt
15,6 g = 28,5% bez. auf Natrium.

Die wässerigen Auszüge der Benzollösung werden mit Salzsäure angesäuert. Dabei kristallisieren 10,6 g Phenylessigsäure vom Schmelzpunkt 74° aus.

Umsetzung von Malonsäurediäthylester mit Phenylnatrium

Ansatz: 18,5 g Natrium
 45 g Chlorbenzol
 16 g Malonester

Zu 18,5 g Natrium, in Xylol fein verteilt, gibt man 200 ccm Benzol und aktiviert wie üblich mit 0,7 ccm Alkohol in 8 g Chlorbenzol. Bei starker Wasserkühlung wird langsam ein Gemisch von 16 g Malonester und 37 g Chlorbenzol zugetropft. Die Temperatur schwankt zwischen 37° und 40°. Nach 3 Stunden ist die Reaktion beendet. Das zurückgebliebene Natrium wird mit wässrigem Alkohol vernichtet. Die dunkel gefärbte Benzollösung wird mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es bleiben 17 g eines dunkel gefärbten, zähen Harzes zurück. Dieses wurde in Benzol gelöst und chromatographiert.

Chromatogramm

400 g Aluminiumoxyd; Fraktionen zu 250 ccm

Frakt.	ccm	Lösungsmittel	Eluierte Substanz	Smp.	Bemerkungen
1—10	2 500	Petroläther	3,95 g	69 °	Diphenyl
11—18	2 000	Petroläther/Benzol 1:1	0,4 g	Oel	
19—39	5 250	Benzol	3,8 g	156 °	Triphenylcarbinol
40—48	2 250	Benzol	1,8 g	Oel	
49—65	4 250	Benzol/Aether 1:1	4,1 g	Harz	
66—75	2 500	Aether	1,8 g	Harz	
76—83	2 000	Alkohol	0,9 g	Harz	
			16,7 g		

Fraktion 1—10 wurde aus Petroläther umkristallisiert. Die Substanz zeigt einen Schmelzpunkt von 69° und gibt mit Diphenyl keine Schmelzpunktdepression.

Fraktion 19—39 wird zweimal aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Der Schmelzpunkt steigt auf 159°. Mit Triphenylcarbinol kann keine Schmelzpunktdepression festgestellt werden.

Analyse:

15,39 mg Subst. gaben 49,23 mg CO₂ und 9,10 mg H₂O
 gef. C 87,30 % H 6,62 %
 C₁₉H₁₆O ber. C 87,66 % H 6,19 % Triphenylcarbinol

4. Umsetzung von stickstoffhaltigen Estern

Umsetzung von Dimethylaminoessigsäureäthylester mit Phenylnatrium zu 1,1-Diphenyl-2-dimethylamino-äthanol-(1)

Der Diäthylaminoessigsäureäthylester wurde nach der Vorschrift von *R. Willstätter*³⁸ durch Einwirkung einer 20 %igen Lösung von Dimethylamin in Benzol auf Chloressigester erhalten.

Ansatz: 14 g Natrium
35 g Chlorbenzol
20 g Dimethylaminoessigsäureäthylester, theoret. Menge

14 g Natrium werden in 75 ccm Xylol geschmolzen, unter kräftigem Rühren abgekühlt und mit 200 ccm Benzol versetzt. Wie üblich wird mit 0,5 ccm Alkohol in 5 g Chlorbenzol das Natrium aktiviert. Nach 4 Minuten zeigt sich der Reaktionsbeginn, neben der Temperaturerhöhung, durch Bildung von schwarzen Punkten auf der blanken Natriumoberfläche an. Bei intensiver Wasserkühlung werden 20 g Dimethylaminoessigsäureäthylester mit 30 g Chlorbenzol zutropft. Während der Einlaufdauer von 40 Minuten wird die Reaktionstemperatur auf 38—40 ° C gehalten.

Nach weiteren 2 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit wenig Alkohol versetzt und mit Wasser mehrmals ausgeschüttelt. Die Benzollösung zieht man mit wenig 10 %iger Salzsäure aus. Die salzsauren Auszüge werden mit Natronlauge alkalisch gemacht, und der ölig abgeschiedene Aminoalkohol wird in Benzol aufgenommen.

Mit 30 %iger, äthanolischer Salzsäure wird der Aminoalkohol als Chlorhydrat ausgefällt. Die Ausbeute beträgt 19 g. Nach einmaliger Umkristallisation aus wenig Wasser und Waschen mit Methanol erhält man 8,2 g 1,1-Diphenyl-2-dimethylamino-äthanol-(1)-Hydrochlorid vom Smp. 233 °.

Nach *Eidebenz*³⁹ hat die reine Verbindung den Smp. 234 °.

Ausbeute: 19,5 % bez. auf Natrium.

Die Mutterlauge wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der kristalline Rückstand wird zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 5,2 g an weißen Kristallen vom Smp. 167,5 °. Die Analyse stimmt auf 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanon-(2)-Hydrochlorid.

³⁸ *R. Willstätter*, B. 35, 594 (1902).

³⁹ *Eidebenz*, Arch. Pharm., 49 (1942).

Analysen für 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanon-(2)-Hydrochlorid.

21,15 mg Subst. gaben 46,96 mg CO₂ und 13,61 mg H₂O

17,31 mg Subst. gaben 1,15 ccm N₂ (24° C; 723 mm)

20,92 mg Subst. gaben 15,31 mg AgCl

	gef. C 60,59 %	H 7,20 %	N 7,26 %	Cl 18,16 %
C ₁₀ H ₁₄ NOCl	ber. C 60,17 %	H 7,02 %	N 7,02 %	Cl 17,77 %

Umsetzung von β -Dimethylaminopropionsäureäthylester mit Phenylnatrium zu 1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-propanol-(1)

β -Dimethylaminopropionsäureäthylester wurde durch Umsetzung von β -Brompropionsäureäthylester mit einer 30 %igen alkoholischen Lösung von Dimethylamin in Aether erhalten.

200 ccm 30 %ige äthanolische Dimethylaminlösung in 500 ccm Aether werden in einem 2-Liter-Rundkolben mit Rückflußkühler im Eisbad auf 0° gekühlt. Dann gibt man 180 g β -Brompropionsäureäthylester dazu, wobei in wenigen Minuten der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei erstarrt. Man läßt 3 Tage bei Raumtemperatur stehen, versetzt mit Wasser und säuert mit Salzsäure an. Die wässrige Schicht wird abgetrennt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Aethers wird der Ester im Vakuum destilliert. Der Sdp. ist 63° bei 11 mm. Die Ausbeute beträgt 76 g.

Ansatz: 17 g Natrium
42 g Chlorbenzol
30 g β -Dimethylaminopropionsäureäthylester
10 % Ueberschuß

17 g Natrium, in 75 ccm Xylol fein pulverisiert, werden mit 200 ccm Benzol versetzt und mit 1 ccm Alkohol in 8 g Chlorbenzol aktiviert. Die Reaktionstemperatur steigt sofort auf 45° C. Bei intensivem Kühlen durch fließendes Wasser wird die Mischung von 33 g Chlorbenzol und 30 g Dimethylaminopropionsäureäthylester derart zugesetzt, daß die Temperatur ständig auf 38—40° C bleibt. Nach 35 Minuten war der Ester zugetropft und nach weiteren 50 Minuten stieg die Temperatur nach Unterbruch der Kühlung nicht mehr an. Man rührt 2 Stunden weiter und zerstört hierauf nicht umgesetztes Natrium mit Alkohol. Die Benzollösung wird mit Wasser ausgeschüttelt und mit 30 ccm heißer, 20 %iger Salzsäure ausgezogen. Aus der gekühlten Lösung kristallisiert in weißen, feinen Nadeln das Chlorhydrat von 1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-propanol-(1). Die Ausbeute

beträgt 18 g. Das Chlorhydrat läßt sich aus Wasser oder verdünntem Alkohol umkristallisieren.

1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-propanol-(1)

Schmelzpunkt:

Chlorhydrat: 206 ° C

freie Base: 164 ° C

Analysen:

Chlorhydrat:

20,33 mg Subst. gaben 51,99 mg CO₂ und 13,91 mg H₂O

22,32 mg Subst. gaben 1,00 ccm N₂ (23 ° C; 735 mm)

gef. C 69,79 % H 7,66 % N 4,98 %

C₁₇H₂₂NOCl ber. C 69,97 % H 7,60 % N 4,80 %

Ausbeute: 18 g Chlorhydrat = 33 % bez. auf Natrium.

Umsetzung von β -Diäthylaminopropionsäureäthylester mit Phenylnatrium zu 1,1-Diphenyl-3-diäthylamino-propanol-(1)

β -Diäthylaminopropionsäureäthylester wurde nach einer Vorschrift von *R. Fuson*⁴⁰ hergestellt.

Ansatz: 15 g Natrium

38 g Chlorbenzol

30 g β -Diäthylaminopropionsäureäthylester, theoret. Menge

15 g Natrium werden in 75 ccm Xylol pulverisiert und mit 200 ccm Benzol versetzt. Die Aktivierung des Natriums zur Umsetzung erfolgt mit 1 ccm Alkohol in 6 g Chlorbenzol. Die Temperatur steigt sofort von 22 ° auf 42 ° C. Unter Kühlung mit fließendem Wasser werden 30 g Diäthylaminopropionsäureäthylester in 32 g Chlorbenzol mit dem Natrium zur Reaktion gebracht. Nach 40 Minuten ist die Umsetzung fertig, wobei die Temperatur 40 ° nie überstieg. Es wird 2 Stunden weitergerührt, worauf man vorsichtig Alkohol zugibt, um zurückgebliebenes Natrium zu vernichten. Das Reaktionsgemisch wird zur Entfernung des Kochsalzes mit Wasser ausgeschüttelt. Die Benzollösung wird mit 30 ccm heißer, 25 %iger Salzsäure ausgeschüttelt. Beim Abkühlen auf 0 ° C kristallisiert das Hydrochlorid in feinen weißen Nadeln aus. Das Hydrochlorid läßt sich gut aus Wasser umkristallisieren. Die Ausbeute beträgt 11,5 g.

1,1-Diphenyl-3-diäthylamino-propanol-(1)

Schmelzpunkt:

Hydrochlorid: 205 ° C

freie Base: 51 ° C

⁴⁰ *R. Fuson, Am. Soc.* 50, 1448 (1928).

Analysen:

Hydrochlorid:

19,08 mg Subst. gaben 49,85 mg CO₂ und 13,74 mg H₂O

22,14 mg Subst. gaben 0,85 ccm N₂ (21° C; 730 mm)

gef. C 71,30 % H 8,06 % N 4,29 %

C₁₉H₂₆NOCl ber. C 71,36 % H 8,19 % N 4,38 %

freie Base:

18,20 mg Subst. gaben 53,68 mg CO₂ und 14,45 mg H₂O

gef. C 80,49 % H 8,88 %

C₁₉H₂₅ON ber. C 80,52 % H 8,89 %

Ausbeute: 11,5 g = 22 % bez. auf Natrium.

**Umsetzung von β -Dimethylaminobuttersäureäthylester
mit Phenylnatrium zu 1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-butanol-(1)**

Der β -Dimethylaminobuttersäureäthylester wurde in guter Ausbeute durch Addition von Dimethylamin in absolutem Alkohol an Crotonsäureäthylester erhalten.

75 g Dimethylamin in 400 ccm absolutem Alkohol werden mit 240 g Crotonsäureäthylester vermischt und in einer verschlossenen Flasche während 18 Tagen bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Der Ester siedet bei 74—77° C / 11 mm. Die Ausbeute an β -Dimethylaminobuttersäureäthylester beträgt 175 g.

Der Vorlauf bis 74° / 11 mm wurde bei Normaldruck redestilliert. Dabei wurden 78 g Crotonsäureäthylester zurückgewonnen. Die Ausbeute an β -Dimethylaminobuttersäureäthylester beträgt:

175 g = 78 % bez. auf umgesetzten Crotonsäureäthylester.

β -Dimethylaminobuttersäureäthylester kann auch in schlechterer Ausbeute durch Addition von Dimethylamin an Crotonsäure und anschließende Veresterung von β -Dimethylaminobuttersäure erhalten werden.

30 g Crotonsäure in 40 ccm Wasser werden mit 70 ccm 33 %iger wässriger Dimethylaminlösung 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Wasser im Vakuum vollständig abgedampft. Der Rückstand wird in 150 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit Chlorwasserstoffgas in der Kälte gesättigt. Nach einigen Stunden wird der Alkohol mit dem überschüssigen Chlorwasserstoff im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, vorsichtig mit gesättigter Sodalösung versetzt und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wird abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Die Ausbeute beträgt 22 g β -Dimethylaminobuttersäureäthylester, das sind 40 % bez. auf Crotonsäure.

Ansatz: 13 g Natrium
32 g Chlorbenzol
23 g β -Dimethylaminobuttersäureäthylester

13 g Natrium werden in 70 ccm Xylol fein verteilt und mit 200 ccm Benzol versetzt. Die Reaktion wird mit 0,5 ccm Alkohol in 5 g Chlorbenzol eingeleitet. Im Verlaufe von 50 Minuten wird das Gemisch von 27 g Chlorbenzol und 23 g β -Dimethylaminobuttersäureäthylester zutropft. Die Reaktionstemperatur wird durch Wasserkühlung auf 38° gehalten. Nach weiteren 30 Minuten steigt die Temperatur bei Unterbruch der Kühlung nicht mehr an, worauf noch 2 Stunden weitergerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird mit Alkohol und Wasser zur Zerstörung von unverändertem Natrium behandelt. Die Benzollösung wird mit heißer 17 %iger Salzsäure ausgeschüttelt. Nach dem Abkühlen auf 0° kristallisiert das Hydrochlorid von 1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-butanol-(1) aus. Die Ausbeute beträgt 9,4 g.

1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-butanol-(1)

Schmelzpunkt:

freie Base: 122,5° C
Hydrochlorid: 204° C

Analysen:

freie Base:

18,05 mg Subst. gaben 53,11 mg CO₂ und 13,90 mg H₂O
gef. C 80,30 % H 8,62 %
C₁₈H₂₃NO ber. C 80,25 % H 8,61 %

Hydrochlorid:

18,78 mg Subst. gaben 48,60 mg CO₂ und 13,20 mg H₂O
21,92 mg Subst. gaben 0,87 ccm N₂ (6° C; 728 mm)
20,01 mg Subst. gaben 9,48 mg AgCl
gef. C 70,63 % H 7,86 % N 4,64 % Cl 11,72 %
C₁₈H₂₄NOCl ber. C 70,69 % H 7,91 % N 4,58 % Cl 11,59 %

Versuch zur Darstellung von 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminopentannitril aus 1,1-Diphenyl- 3-dimethylamino-butanol-(1)

3,8 g 1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-butanol-(1) werden in 50 ccm Benzol gelöst und in der Kälte mit 2 g Thionylchlorid umgesetzt. Nach 15 Minuten wird das Benzol mit dem Thionylchloridüberschuß im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit 10 g fein pulverisiertem Natriumcyanid und 75 ccm absolutem Aceton versetzt und während einer Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand in Wasser gelöst und mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht. Man schüttelt mit

Benzol aus, trocknet über Natriumsulfat und versetzt mit 30 %iger äthanolischer Salzsäure im Ueberschuß. Die Benzollösung wird eingeeengt, wobei das Reaktionsprodukt in feinen, weißen Nadelchen auskristallisiert. Die Ausbeute beträgt 3,2 g. Die aus Alkohol umkristallisierte Verbindung hat einen Schmelzpunkt von 156 ° und ist mit 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminopentannitril nicht identisch. Diese Vergleichssubstanz wurde nach der Vorschrift von *Ehrhart*⁴¹ hergestellt.

Die Analyse stimmt auf 1,1-Diphenyl-3-dimethylaminobuten-(1).
 17,97 mg Subst. gaben 49,39 mg CO₂ und 12,65 mg H₂O
 23,13 mg Subst. gaben 1,02 ccm N₂ (7 ° C; 725 mm)
 24,44 mg Subst. gaben 12,47 mg AgCl
 gef. C 75,01 % H 7,88 % N 5,13 % Cl 12,63 %
 ber. C 75,13 % H 7,65 % N 4,86 % Cl 12,34 %

Umsetzung von 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester mit Phenylnatrium zu (4-[1-Methyl-4-phenylpiperidyl])-diphenylmethanol

Darstellung von 1-Methyl-4-phenylpiperidin-carbonsäureäthylester.

Durch ein Patent der I. G. Farbenindustrie⁴² wurde ein Verfahren geschützt, nach dem in guter Ausbeute Piperidinverbindungen durch Kondensation von Arylacetonitrilen mit Aminen der Formel $\begin{matrix} X \\ \diagdown \\ Y \end{matrix} > N-R$ in welcher X und Y je eine β -Chloralkylgruppe und R einen Aryl- oder Alkylrest bedeutet, in Anwesenheit eines die Abspaltung von Chlorwasserstoff bewirkenden Mittels erhalten werden.

Wegen der sehr starken Giftigkeit des Methyl-di-(β -chloräthyl)-amins wurde aber die technische Anwendung dieser Umsetzung zur Herstellung von 1-Methyl-piperidinverbindungen bald wieder aufgegeben. Diese, die teilweise zum Aufbau wichtiger Heilmittel verwendet werden, wurden nach wesentlich teureren Verfahren hergestellt.

Es wurde gefunden, daß man aus dem sehr stabilen und vollständig ungefährlichen Hydrochlorid des Methyl-di-(β -chloräthyl)-amins direkt das freie Amin erhalten kann, wenn man dessen Salz in einem indifferenten Lösungsmittel, zum Beispiel Benzol, mit Natriumamid umsetzt.

Die 1-Methylpiperidinverbindungen können deshalb einfacher und unter Ausschaltung der Gefährdung erhalten werden, wenn man direkt das Hydrochlorid des Methyl-di-(β -chloräthyl)-amins zur Umsetzung verwendet und daraus das Amin im Moment der Kondensation durch Natriumamid frei setzt.

⁴¹ Report No. P B—981, Office of the Publication Board, Dept. of Commerce, Washington, Seite 91.

⁴² D. R. P. 679 281.

120 g Methyl-diäthanolamin werden durch Einlauf in eine Lösung von 240 g Thionylchlorid in 600 ccm Benzol bei einer Temperatur von 65—70° chloriert. Das Reaktionsgemisch wird langsam zum Sieden erhitzt und unter Rückfluß gekocht, wobei nach kurzer Zeit das Hydrochlorid von Methyl-di-(β -chloräthyl)-amin kristallin ausfällt. Darauf werden 120 g Benzylecyanid zugesetzt. In diese Mischung läßt man unter Rühren und Kühlung eine feine Suspension von 120 g Natriumamid in 200 ccm Benzol in kleinen Portionen derart zufließen, daß sich die Temperatur während der Kondensation zwischen 35° und 40° hält. Wenn bei weiterem Zusatz von Natriumamid keine Selbsterwärmung mehr auftritt, wird langsam bis zum Sieden erwärmt und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird langsam Wasser zugesetzt, um das ausgeschiedene Natriumchlorid abzutrennen. Die gewaschene und getrocknete Benzollösung wird direkt destilliert. Die Ausbeute an 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäurenitril beträgt durchschnittlich 145 g, d. h. 70% der Theorie.

Die Verseifung und Veresterung erfolgte nach der genauen Vorschrift von Otto Eisleb.⁴³

Ansatz: 6,5 g Natrium
16 g Chlorbenzol
17,5 g 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester

6,5 g Natrium werden in 40 ccm Xylol pulverisiert und mit 150 ccm Benzol versetzt. Die Aktivierung des Natriums erfolgt mit 0,3 ccm Alkohol in 4 g Chlorbenzol. Dann läßt man unter Rühren und guter Kühlung eine Lösung von 17,5 g 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester in 12 g Chlorbenzol derart zufließen, daß die Temperatur 40° C nie übersteigt. Nach 35 Minuten ist der Einlauf beendet, und nach weiteren 90 Minuten werden mit Alkohol kleine Reste von Natrium zerstört. Die Benzollösung wird mit Wasser ausgewaschen und mit heißer 1 n Salzsäure extrahiert. Die sauren Auszüge werden mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt. Die trockene Benzollösung wird mit 30%iger äthanolischer Salzsäure versetzt und aufgeköcht, wobei das Hydrochlorid von (4-[1-Methyl-4-phenylpiperidyl])-diphenylmethanol auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 16,2 g.

(4-[1-Methyl-4-phenylpiperidyl])-diphenylmethanol.

Schmelzpunkt:

Hydrochlorid: 231° C

freie Base: 122° C

⁴³ O. Eisleb, B. 74, 1433 (1941).

Analysen:

Hydrochlorid:

17,85 mg Subst. gaben 49,96 mg CO₂ und 11,66 mg H₂O

18,82 mg Subst. gaben 0,64 cem N₂ (26° C; 725 mm)

9,63 mg Subst. gaben 3,52 mg AgCl

gef. C 76,37 % H 7,27 % N 3,62 % Cl 9,04 %

C₂₅H₂₈NOCl ber. C 76,23 % H 7,17 % N 3,55 % Cl 9,00 %

freie Base:

14,24 mg Subst. gaben 43,87 mg CO₂ und 9,62 mg H₂O

18,55 mg Subst. gaben 0,60 cem N₂ (7° C; 725 mm)

gef. C 84,07 % H 7,56 % N 3,76 %

C₂₅H₂₇NO ber. C 84,00 % H 7,62 % N 3,73 %

Ausbeute: 16,2 g = 58 % bez. auf Natrium.

Umsetzung von Nikotinsäureäthylester mit Phenylnatrium zu Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol

Der Nikotinsäureäthylester wurde durch Veresterung von Nikotinsäure mit Aethylalkohol nach einer Vorschrift der *I. G. Farbenindustrie*⁴⁴ dargestellt.

a) Versuch bei 40° C

Ansatz: 7,5 g Natrium

20 g Chlorbenzol

12,3 g Nikotinsäureäthylester (theoret. Menge)

7,5 g Natrium werden in 50 cem Xylol pulverisiert und mit 150 cem Benzol versetzt. Zur Aktivierung des Natriums wird eine Mischung von 0,3 cem Alkohol in 5 g Chlorbenzol verwendet. Nach Eintritt der Reaktion wird tropfenweise unter guter Kühlung ein Gemisch von 15 g Chlorbenzol und 12 g Nikotinsäureäthylester zugesetzt. Bei einer Reaktionstemperatur von 37—40° C ist der Einlauf nach 40 Minuten fertig. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Unverändertes Natrium wird mit wenig Alkohol zerstört und das ausgeschiedene Kochsalz in Wasser aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene Benzollösung wird mit heißer, 1 n Salzsäure extrahiert. Das Hydrochlorid von Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol ist schwer löslich in Wasser, so daß es zum Teil in ölicher Form ausfällt. Die sauren Auszüge werden mit 1 n Natronlauge alkalisch gemacht und das ölig abgeschiedene Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wird mit 30 %iger äthanolischer Salzsäure versetzt und leicht eingedampft. Dabei kristallisiert das Hydrochlorid von Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol in weißen Nadeln aus. Die Ausbeute beträgt 10,5 g. Die

⁴⁴ Bios 766, Seite 198.

Verbindung kann gut aus Alkohol umkristallisiert werden und schmilzt rein bei 220 ° C (Zersetzung).

Aus Wasser kristallisiert die Verbindung mit 1 Molekül Kristallwasser.

Diphenyl-(3-pyridyl)-methanol

Schmelzpunkt:

Hydrochlorid: 220 ° C (Zersetzung)

freie Base: 118 ° C.

Analysen:

Hydrochlorid aus absolutem Alkohol:

48 Stunden bei 130 ° C im Hochvakuum getrocknet.

18,88 mg Subst. gaben 50,30 mg CO₂ und 9,26 mg H₂O

19,45 mg Subst. gaben 0,89 ccm N₂ (27 ° C; 725 mm)

21,10 mg Subst. gaben 10,01 mg AgCl

gef. C 72,71 % H 5,46 % N 4,73 % Cl 11,68 %

C₁₈H₁₆NOCl ber. C 72,60 % H 5,41 % N 4,70 % Cl 11,91 %

Hydrochlorid aus Wasser:

10 Stunden bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet.

18,69 mg Subst. gaben 47,13 mg CO₂ und 8,98 mg H₂O

gef. C 68,82 % H 5,38 %

C₁₈H₁₈NO₂Cl ber. C 68,46 % H 5,75 %

freie Base:

21,36 mg Subst. gaben 1,00 ccm N₂ (7 ° C; 725 mm)

gef. N 5,44 %

C₁₈H₁₅NO ber. N 5,48 %

Ausbeute: 10,5 g = 43,5 % bez. auf Natrium.

b) Versuch unter Rückfluß bei 90 ° C

Ansatz: 18,5 g Natrium

50 g Chlorbenzol

31 g Nikotinsäureäthylester (theoret. Menge)

18,5 g in 75 ccm Xylol feingepulvertes Natrium werden mit 200 ccm Benzol versetzt und mit 1 ccm Alkohol in 8 g Chlorbenzol aktiviert. Nach dem Reaktionsbeginn wird ohne äußere Kühlung eine Mischung von 31 g Nikotinsäureäthylester und 42 g Chlorbenzol derart zugetropft, daß das Reaktionsgemisch ständig siedet. Der Siedepunkt der Mischung liegt bei 90 ° C, und der Zulauf des Esters mit dem Chlorbenzol dauert 35 Minuten. Das Gemisch wird 2 Stunden weitergerührt, wobei die Temperatur auf 28 ° C sinkt. Die Aufarbeitung erfolgt gleicherweise wie im Versuch a).

Die Ausbeute beträgt 19,5 g = 33 % bez. auf Natrium.

Zusammenfassung

1. Für Synthesen mit Phenylnatrium wurde eine vereinfachte Methode geprüft.
2. Die Kohlenwasserstoffe als Nebenprodukte der Phenylnatriumbildung wurden identifiziert.
3. Bei Umsetzungen von Phenylnatrium mit Estern wurde der Einfluß von beweglichem Wasserstoff in α -Stellung zur Estergruppe auf die Ausbeute an tertiärem Alkohol untersucht.
4. Es wurden einige neue Verbindungen durch Umsetzung von substituierten Aminosäureestern und Estern heterocyclischer Verbindungen mit Phenylnatrium hergestellt und charakterisiert.
5. Das bisher unbekannte Diphenyl-(3-pyridyl)-carbinol konnte in guter Ausbeute durch Umsetzung von Nikotinsäureäthylester mit Phenylnatrium hergestellt werden. Die analoge Umsetzung von Nikotinsäureäthylester mit Phenylmagnesiumbromid gelingt nicht.

Leer - Vide - Empty

Schlußfolgerung

Durch Einwirkung von Phenylnatrium auf substituierte Aminosäureester und heterocyclische Ester sind zahlreiche Umsetzungen durchführbar, die mit ähnlich reagierenden metallorganischen Derivaten nicht oder nur mit geringeren Ausbeuten möglich sind. Dazu bietet Phenylnatrium, aus billigsten Ausgangsstoffen hergestellt, große wirtschaftliche Vorteile. Nachteilig für viele Reaktionen wirkt sich die erhöhte Reaktionsfähigkeit von Phenylnatrium sowie die Neigung zu Substitutionen aus. Einer breiteren Verwendung steht außerdem die Tatsache entgegen, daß einstweilen nur gewisse aromatische Natriumverbindungen leicht zugänglich sind.

Leer - Vide - Empty

Lebenslauf

Ich wurde am 19. Mai 1922 in Wallisellen (Kt. Zürich) geboren. In Wallisellen und Dietikon besuchte ich die Primar- und Sekundarschule und anschließend in Zürich die kantonale Oberrealschule. Nach bestandener Maturitätsprüfung im Sommer 1941 trat ich in die chemische Abteilung der E. T. H. ein und erwarb im Herbst 1947 das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Das Studium unterbrach ich 1944 für zwei Jahre. In dieser Zeit war ich als Chemiker bei der Cilag in Schaffhausen und als Lehrer für Chemie und Physik am Lyceum Alpinum in Zuoz tätig.

Im Januar 1948 begann ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. E. Fierz-David mit der Promotionsarbeit „Ueber die Einwirkung von Phenylnatrium auf Ester“. Diese führte ich neben der Tätigkeit als Chemiker in der Amino AG. in Pfäffikon und als Hilfslehrer für Chemie am Lehrerseminar in Küsnacht im Herbst 1949 zu Ende. Gegenwärtig bin ich noch als Hilfslehrer in Küsnacht angestellt.

Dietikon, November 1949.

Fritz Rathgeb