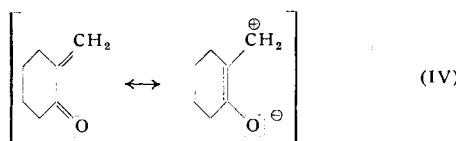
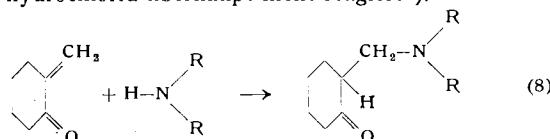


Im Fall b) zeigt das ungesättigte Keton (IV)

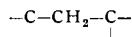


als vinyloger Formaldehyd elektrophilen Charakter. Bekanntlich können solche Verbindungen mit aktivierten Doppelbindungen nucleophile Reaktionspartner addieren. α -Methylen-cyclohexanon lagert dementsprechend schon bei Zimmertemperatur leicht Amin an, während es mit Amin-hydrochlorid überhaupt nicht reagiert²⁾.



Erfahrungsgemäß liefern aber Amin-hydrochloride mit Formaldehyd und Stoffen wie Cyclohexanon erheblich bessere Ausbeuten an Mannich-Basen als die freien Amine¹⁾. Außerdem erfordert die Wasser-Abspaltung aus der Oxy-methyl-Verbindung zum Methylen-keton oft Temperaturen, welche bei der Mannich-Reaktion meist gar nicht erreicht werden. Z. B. liefert Cyclohexanon mit Formaldehyd und Piperidin schon bei Zimmertemperatur die Mannich-Base²⁾.

Da hier vorausgesetzt wurde, daß die CH-acide Verbindung nucleophiler als das Amin ist, wird die CH-acide Komponente und nicht das Amin durch Michael-Addition das symmetrische Kondensationsprodukt

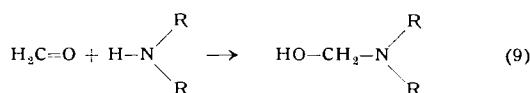


an Stelle einer Mannich-Base bilden. Ob dieser Fall für Benzoyl-aceton²⁾, Dibenzoyl-methan³⁾ und Dimedon³⁾ trifft, welche bei allen versuchten Mannich-Reaktionen ausnahmslos die symmetrischen Methylen-bis-Verbindungen lieferten, ist noch ungeklärt.

Demnach ist auch der Reaktionsweg b) wenig wahrscheinlich.

Man muß daraus schließen, daß eine Mannich-Reaktion nicht zustande kommt, wenn die CH-acide Verbindung nucleophiler ist als das verwendete Amin; d. h. also, daß das Gelingen der Mannich-Kondensation an die Voraussetzung geknüpft ist, daß das Amin nucleophiler ist als die „acide Komponente“.

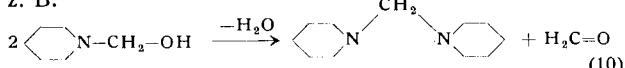
Ist das Amin nucleophiler als die CH-acide Verbindung, so wird der elektrophile Formaldehyd mit dem Amin zuerst ein N-Oxymethyl-Derivat bilden:



Solche N-Halbacetale des Formaldehyds sind schon 1895 von L. Henry⁴⁾ beschrieben worden. Sie werden aus wäßrigem Formaldehyd oder auch Trioxan⁵⁾ und dem Amin unter Kühlung gewonnen und durch Kaliumcarbonat abgeschieden. Ihre chemischen Eigenschaften sind in diesem Zusammenhang von größtem Interesse.

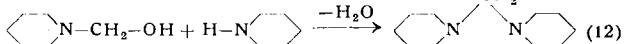
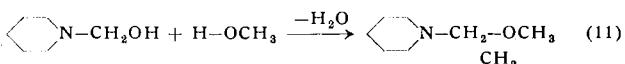
Die ölichen, nicht destillierbaren N-Oxymethyl-amine sind nur schwer rein zu erhalten und nur in der Kälte beständig. Beim Erwärmen zerfallen sie in Amin und Form-

aldehyd, wobei sich teilweise die N,N'-Vollacetale bilden, z. B.



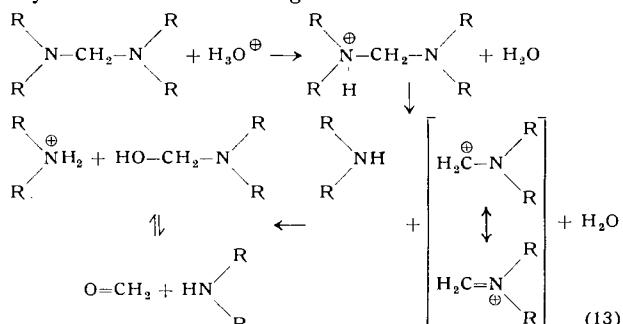
Mischt man Formaldehyd mit sekundärem Amin ohne Kühlung, so erhält man die Methylen-bis-amine als Hauptprodukt.

Im Gegensatz zu Sauerstoff-Halbacetalen bilden die Stickstoff-Halbacetalen ohne Katalyse mit Alkoholen die gemischten N,O-Vollacetale und mit Aminen die N,N'-Vollacetale:



Die Vertreter beider Verbindungsklassen sind sehr Säure-empfindlich, im übrigen aber stabil und destillierbar. Die N-Oxymethyl-Derivate anderer Dialkyl-amine zeigen die gleiche ungewöhnliche Reaktionsfähigkeit wie das N-Oxymethyl-piperidin.

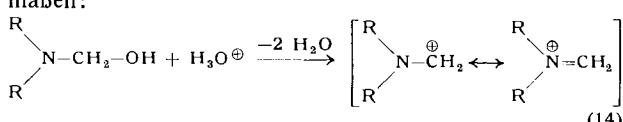
Besonders wichtig ist die saure Hydrolyse dieser Halb- und Vollacetale. Sie verläuft bei den symmetrischen Methylen-bis-aminen eindeutig nach:



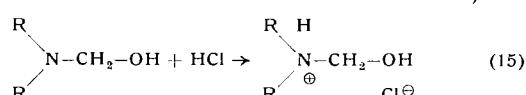
Das entstandene Ammonium-Salz zerfällt in Gegenwart von Wasser sofort; es ist nur bei vollständigem Feuchtigkeitsausschluß darstellbar⁵⁾. Das durch Hydrolyse gebildete N-Oxymethyl-amin steht im Gleichgewicht mit Formaldehyd und sekundärem Amin.

Eine Säure kann in diesem System entweder das im Gleichgewicht vorhandene Amin neutralisieren oder direkt auf das N-Oxymethyl-amin einwirken.

Nach T. D. Stewart⁶⁾ tritt das erstere bei langsamer Zugabe von wäßriger Säure zu einer Lösung des N-Oxymethyl-amins ein. Gibt man das N-Halbetal jedoch langsam unter Rühren in überschüssige wäßrige Säure, so greift die Säure das N-Oxymethyl-amin an und spaltet es folgendermaßen:



Diese Spaltung erscheint auf den ersten Blick ungewöhnlich, da man annehmen sollte, daß der Stickstoff als das am stärksten basische Zentrum der Molekel das Proton an sich zieht. Die experimentellen Befunde zeigen aber, daß nur mit wasserfreien Säuren die sehr labilen, Feuchtigkeits-empfindlichen Ammonium-Salze erhalten werden^{2, 5)}:



Daß in Wirklichkeit unter den genannten Bedingungen nicht die C-N-Bindung, sondern die C-O-Bindung gespal-

¹⁾ T. D. Stewart u. W. E. Bradley, J. Amer. chem. Soc. 54, 4172 [1932].

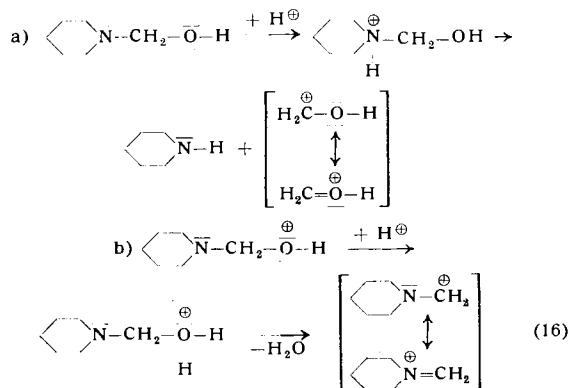
²⁾ S. V. Lieberman u. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 14, 1001 [1949].

³⁾ L. Henry, Bull. Acad. roy. Belgique (3) 28, 355 [1895]; vgl. Ber. dtsch. chem. Ges. 28 (Ref.), 881 [1895].

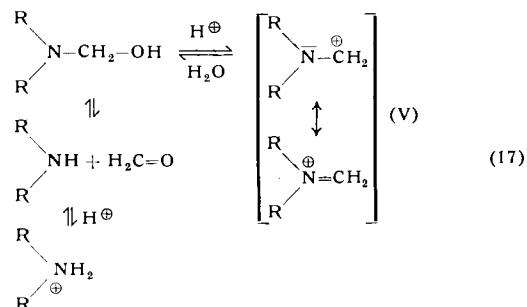
⁴⁾ H. Boehme u. N. Kreutzkamp, Marburger Sitzungsber. 76, 19 [1953].

ten wird, ist verständlich, wenn man die Stabilität der Ionen in den Blickpunkt rückt.

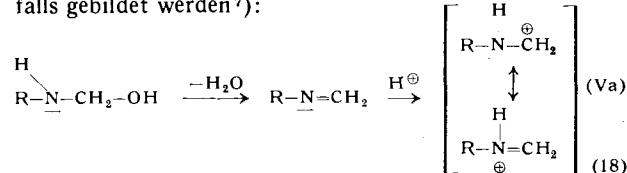
Nach a) entsteht ein Carbenium-Ion, welches durch Resonanz mit einer Oxoniumform stabilisiert ist. Nach b) wird ein Carbenium-Ion gebildet, welches in Mesomerie mit einem tertiären Imonium-Ion steht. Da Stickstoff stärker als Sauerstoff zur Ausbildung von Onium-Strukturen neigt, ist die Resonanz-Energie bei b) größer als bei a). Daher verläuft die saure Hydrolyse gemäß b):



Die Einwirkung von wäßriger Säure auf N-Oxymethylamine lässt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:

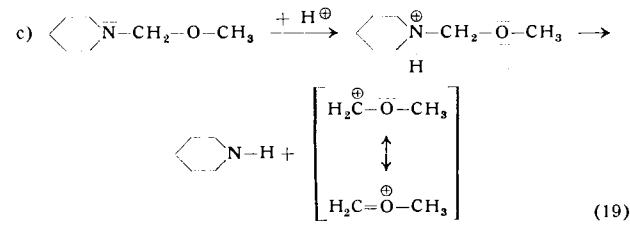


Das Carbenium-Imonium-Ion (V) ist nur in saurer Lösung metastabil existenzfähig; bei $\text{p}_\text{H} 7$ bildet es mit Wasser das N-Oxymethyl-amin zurück^{6, 7)}. Aus Ammoniak oder primären Aminen und Formaldehyd kann unter der Einwirkung von Säure das entsprechende Ion (Va) ebenfalls gebildet werden⁷⁾:

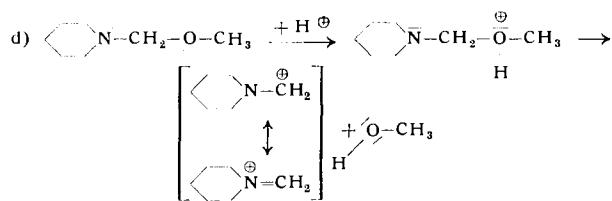


Die Entstehung des Imonium-Ions (V) aus N-Oxymethyl-aminen wird dadurch benachteiligt, daß die Oxymethyl-amine in wäßriger Lösung teilweise in Amin und Formaldehyd zerfallen sind, und Säure sich daher auch mit dem im Gleichgewicht befindlichen Amin zum Ammoniumsalz vereinigen kann.

Hingegen kann der Formaldehyd bei den N-Alkoxymethyl-aminen nicht mehr eliminiert werden. Wiederum gibt es hier zwei Wege für die saure Spaltung:



⁷⁾ E. C. Wagner, J. org. Chemistry 19, 1862 [1954].

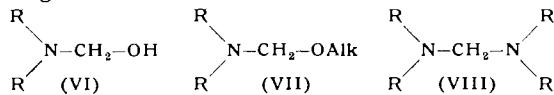


Die stärkere Resonanz-Stabilisierung bewirkt auch hier, daß der Weg d) beschritten wird.

In der Tat hat T. D. Stewart⁸⁾ aus solchen gemischten O,N-Vollacetalen des Formaldehyds durch Säure-Einwirkung Imoniumsalz-Lösungen bereitet und eingehend untersucht. In der Literatur finden sich zwei Arbeiten, in welchen diese Stoffe mit bestem Erfolg für Mannich-Reaktionen verwendet wurden^{8, 9)}.

Unsere Versuche mit Piperidin und Formaldehyd einerseits, sowie mit N-Oxymethyl-piperidin, N-Methoxymethyl-piperidin und N-Piperidinomethyl-piperidin andererseits haben bestätigt, daß Säuren mit diesen Stoffen das Imonium-Ion (V) liefern, welches nucleophile Substanzen aminomethyliert, d. h. der Mannich-Reaktion unterwirfen kann.

Mit der Annahme, daß sich das Amin nucleophiler als die CH-acide Verbindung verhält, kommt man also zu befriedigenden Vorstellungen von den Vorgängen in der Mannich-Reaktion. Der Formaldehyd vereinigt sich zuerst mit dem Amin zum N-Oxymethylamin, welches sich in Gegenwart von freiem Amin oder von Alkohol (die Mannich-Reaktion wird häufig in alkoholischer Lösung vorgenommen) noch weiter umsetzen kann, so daß folgende Zwischenprodukte in Frage kommen:



Durch Einwirkung von Wasserstoff-Ionen kann aus diesen Verbindungstypen das Carbenium-Imonium-Ion (V) gebildet werden, welches seinerseits ein Proton der „aciden Komponente“ ersetzt. Die Mannich-Reaktion ist demzufolge als eine Aminomethylierung nucleophiler Verbindungen anzusprechen.

Die notwendigen Wasserstoffionen können bei ausreichender Acidität von der „CH-aciden Komponente“ offenbar selbst geliefert werden. So geben die Acylamino-malonester mit sekundären Aminen und Formaldehyd ohne Säurezugabe die entsprechenden Mannich-Basen. Dagegen muß bei schwach CH-aciden Substanzen Säure zugesetzt werden. Die Menge der Säure muß begrenzt sein, wenn sie sich ungünstig auf das nucleophile Verhalten der H-aciden Komponente auswirkt. Es können daher nur solche Stoffe aminomethyliert werden, welche unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion überhaupt noch nucleophil reagieren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen:

1.) Unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion muß sich das Amin gegenüber dem Formaldehyd nucleophil verhalten als die „H-acide Verbindung“.

2.) Aus der primär durch Reaktion des Formaldehyds mit dem Amin entstandenen Zwischenverbindung bildet sich unter dem Einfluß von Wasserstoff-Ionen das Carbenium-Imonium-Ion (V), welches als das aminomethylirende Agens in der Mannich-Reaktion anzusprechen ist. Die Wasserstoff-Ionen müssen dem System zugesetzt werden, wenn die „H-acide-Komponente“ sie nicht selbst liefern kann.

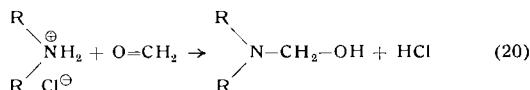
⁸⁾ Ch. M. McLeod u. G. M. Robinson, J. chem. Soc. [London] 119, 1470 [1921].

⁹⁾ Heo-Feo Tseou u. Chang-Tsing Yang, J. org. Chem. 4, 123 [1939].

3.) Die Acidität des Reaktionsgemisches darf das nucleophile Zentrum der H-aciden Verbindung nicht vollständig beseitigen.

Vergleich der Ergebnisse mit denjenigen früherer Arbeiten

Mannich selbst untersuchte den Mechanismus der später nach ihm benannten Reaktion nicht. Er vermutete jedoch, daß N-Oxymethyl-amine Zwischenprodukte der Reaktion seien, da der p_H -Wert eines Gemisches von CH-acider Komponente mit Amin-hydrochlorid unmittelbar nach der Formaldehyd-Zugabe stark sinkt. Dies ist dadurch zu erklären, daß bei der Bildung des N-Oxymethylamins Säure in Freiheit gesetzt wird:



K. Bodendorf und *G. Koralewski*²⁾ prüften experimentell diese Hypothese. Als CH-acide-Komponenten benutzten sie Antipyrin und Cyclohexanon, als Amine Dimethylamin und Piperidin. Mit Aminhydrochloriden + Formaldehyd erhielten sie gute Ausbeuten, mit *N*-Oxymethyl-aminen jedoch geringere als mit Amin + Formaldehyd.

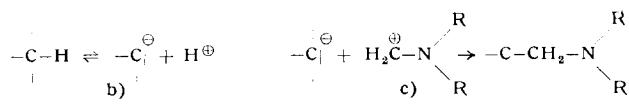
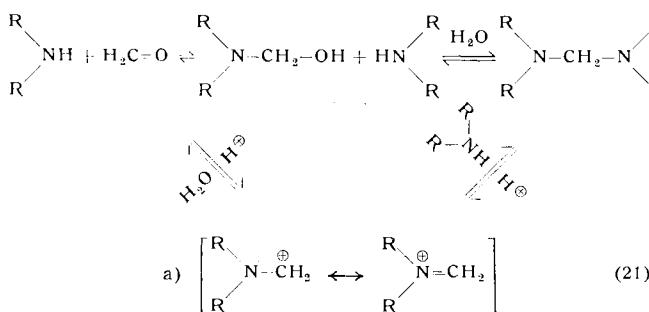
Um zu untersuchen, ob die Mannich-Reaktion über die Oxymethyl-Derivate der CH-aciden Verbindungen verläuft, wurden die Methylol-Abkömmlinge von Aceton (IX), Cyclohexanon (X), Phenyl-acetylen (XI) und Antipyrin (XII) dargestellt. (IX) und (X), die unter Wasserabspaltung ins ungesättigte Keton übergehen können, lieferten mit Aminen bei Raumtemperatur die Mannich-Basen, mit Amin-hydrochloriden jedoch nicht. (XI) und (XII) reagierten weder mit Aminen noch mit Aminhydrochloriden unter verschiedenen Bedingungen.

Die Autoren kamen abschließend zu dem Resultat, daß „weder die *Methylol-Verbindungen* der Amine noch die *Methylol-Verbindungen* der Ketone die eigentlichen Reaktionszwischenprodukte darstellen“.

Eine experimentelle Nachprüfung¹⁰⁾ mit Antipyrin als „Häider Komponente“ ergab: Bei der Mannich-Reaktion zwischen Antipyrin, Piperidin und Formaldehyd ist das nach der Isolierungsmethode von Bodendorf und Koralewski¹²⁾ gewonnene Rohprodukt so stark verunreinigt, daß die Ergebnisse beträchtlich verfälscht werden. Die Verunreinigung besteht aus Methylen-bis-piperidin, das durch Vakuum-Destillation abgetrennt werden kann. Die Kondensation tritt praktisch erst während der Isolierung, bei der angesäuert wird, ein, auch wenn an Stelle von Piperidin + Formaldehyd vorgebildetes N-Oxymethyl-piperidin oder N-Methoxymethyl-piperidin benutzt wird.

Die eigenen Ergebnisse sprechen eindeutig zu Gunsten von N-Oxymethyl-piperidin als Zwischenprodukt in dieser Mannich-Reaktion.

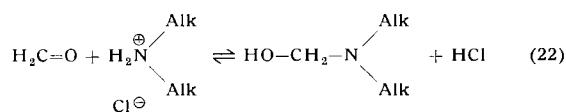
S. V. Lieberman und E. C. Wagner³⁾ zeigten, daß es für jede Mannich-Reaktion einen optimalen p_H -Bereich gibt. Bei den Umsetzungen mußte umso weniger Säure zugefügt werden, je basischer das Amin und je acider die CH-acide Komponente war. Es gelang ihnen, mit Methylen-bis-aminen CH-acide Stoffe in die entsprechenden Mannich-Basen überzuführen. Der günstige Einfluß von Säure auf solche Reaktionen war unverkennbar. Die Autoren deuteten ihre Ergebnisse wie folgt:



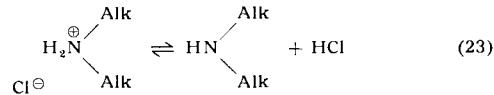
Das Gemisch des Amins mit Formaldehyd steht im Gleichgewicht mit N-Oxymethyl-amin, das mit weiterem Amin das Methylen-bis-amin liefert. Aus letzterem entsteht durch Säure das Carbenium-Imonium-Ion. Daß schon das N-Halbacetal des Formaldehyds mit Säure dieses Ion bildet, wird für weniger wahrscheinlich gehalten.

Da die zur Entstehung des Imonium-Ions notwendige Säure das Gleichgewicht b) nach links verschiebt, müssen gleichzeitig Protonen-Donatoren und -Acceptoren im System vorhanden sein, was die komplizierte p_H -Abhängigkeit der Mannich-Reaktion erklärt. Alkali fördert zwar die Bildung des Anions der CII-aciden Komponente, hindert aber die Entstehung des Imonium-Ions, das sich in letzter Stufe c) mit dem Anion der CII-aciden Verbindung verbindet.

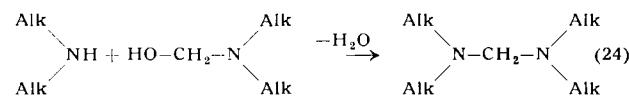
Unsere Versuchsergebnisse¹⁰⁾ sprechen nicht für die Auffassung, daß Methylen-bis-amine in jedem Falle normale Zwischenprodukte seien. Es dürfte sehr unwahrscheinlich sein, daß sich in saurem Medium diese extrem säurelabilen Stoffe bilden. Normalerweise kommt die Reaktion



dadurch zustande, daß der Formaldehyd mit der geringen Menge an freiem Amin reagiert, welches sich in dem Gleichgewicht



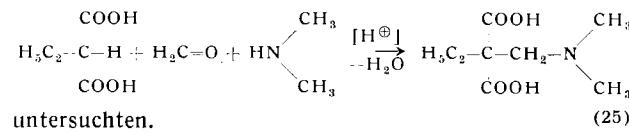
befindet. Durch die Umsetzung wird Säure in Freiheit gesetzt: der p_H -Wert sinkt rasch. Es ist kaum vorstellbar, daß bei dieser Acidität noch die Reaktion



abläuft. Die aus dem Oxymethyl-amin durch Säure gebildeten Imonium-Ionen werden vielmehr mit der „CH-aciden Komponente“ reagieren, welche ihren nucleophilen Charakter entfalten kann, wenn das stärker nucleophile Amin als Ammoniumsalz ausgeschaltet ist.

Auch die Annahme, daß in jedem Falle die CH-acide Verbindung vor der Aminomethylierung dissoziiert, dürfte nicht aufrechtzuerhalten sein. Das Anion wäre in den meisten Fällen nucleophiler als das Amin, d. h. es würde zunächst die Oxymethyl-Verbindung der CH-aciden Komponente entstehen (4). Die Reaktion würde an dieser Stelle stehen bleiben oder zur Bildung der Methylen-bis-Verbindung der CH-aciden Verbindung führen, wenn nicht ganz besondere Strukturverhältnisse vorliegen. Im Gegenteil sollten gerade Stoffe, die unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion nicht in ein Proton und ein Carbeniat-Anion dissoziiieren, die geeigneten „CH-aciden Komponenten“ sein. Um so typische Vertreter wie Acetophenon, Aceton, Antipyrin, N-Methyl-indol, N-Methyl-pyrrol, Thiophen und α -Picolin ins Anion zu überführen, benötigt man mindestens Alkoholat als Base.

Den tiefsten Einblick in den Mechanismus der Mannich-Reaktion verdankt man *E. R. Alexander* und *E. J. Underhill*¹¹⁾, welche die Kinetik der Reaktion



¹¹⁾ E. R. Alexander u. E. J. Underhill, J. Amer. chem. Soc. 71, 4014 [1949].

Wurden Formaldehyd und Dimethylamin 12 h vor der Reaktion gemischt und dann mit Äthylmalonsäure bei 0°C umgesetzt, so wurde bei konstantem p_H (Puffergemisch) ein Geschwindigkeitsgesetz 3. Ordnung gefunden:

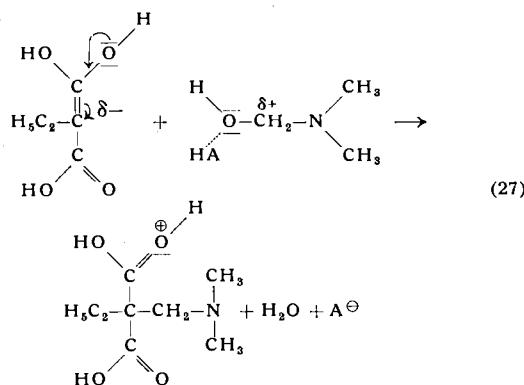
$$\frac{dx}{dt} = k(c_{\text{Athylmalonsäure}} - x) (c_{\text{Formaldehyd}} - x) (c_{\text{Dimethylamin}} - x) \quad (26)$$

c = Ausgangskonzentrationen der Komponenten.

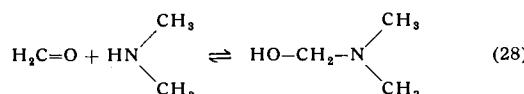
x = Änderung der Konzentration irgendeines Reaktionsteilnehmers, berechnet aus dem Formaldehyd-Verbrauch.

Die Kinetik wurde nicht geändert, wenn N-Oxymethyl-dimethylamin benutzt wurde. Die Ionenstärke war ohne Einfluß auf die Geschwindigkeitskonstante. Das Maximum der Reaktionsgeschwindigkeit lag bei p_H 3,8; weder im alkalischen noch im stark sauren Gebiet verlief die Umsetzung mit nennenswerter Geschwindigkeit.

Als Geschwindigkeits-bestimmender Schritt wurde die Reaktion

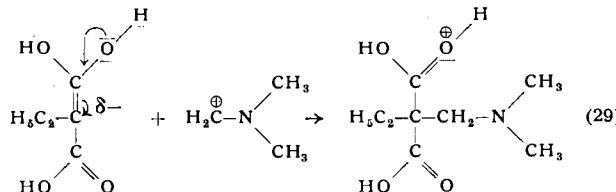


angesehen. Dieser ist das Gleichgewicht



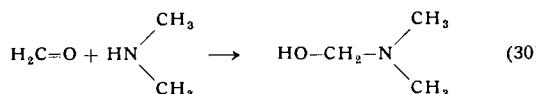
vorgelagert. HA ist irgendeine im System vorhandene Säure. Eine Umsetzung des Formaldehyds mit Äthylmalonsäure fand nicht statt.

Nimmt man zur Deutung dieser experimentellen Befunde an, daß tatsächlich das Imonium-Ion entsteht und nach



reagiert, so erscheint in der kinetischen Gleichung statt des Faktors (HA) — in (26) wegen des konstanten p_H weggelassen — der Faktor (H_3O^+). In Anbetracht der komplizierteren p_H -Abhängigkeit lehnen die Autoren diesen Fall ab.

Berücksichtigt man aber, daß Säure die Bildung des N-Oxymethyl-amins derart stören kann, daß die Reaktion



schließlich Geschwindigkeits-bestimmend wird, so werden die Argumente für den H-Brückenkomplex beseitigt. In diesem Fall wird das N-Oxymethyl-amin schneller verbraucht als es nachgeliefert wird. Erfolgt diese Nachlieferung so langsam, dann muß auch die Geschwindigkeitskonstante k der Gesamtreaktion nach niedrigen p_H -Werten hin abfallen.

Daß dies durchaus möglich ist, ergibt sich schon daraus, daß die Kinetik nach 3. Ordnung nicht erhalten wurde,

wenn die drei Komponenten gleichzeitig gemischt wurden. Die Autoren erklären dies damit, daß die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung von (28) zwar größer, aber noch von derselben Größenordnung ist wie die von (27).

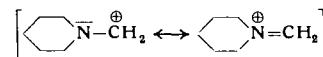
Eine Erhöhung der Ionenstärke beeinflußte die Geschwindigkeit der Reaktion nicht. Also ist es unmöglich, daß die CH-acide Komponente als Anion beteiligt ist, wenn das Imonium-Ion das aminomethylierende Agens ist.

In eigenen Versuchen¹⁰⁾ wurde die Piperidino-methylierung des Antipyrins bei verschiedenen p_H -Werten mit folgenden Stoffen untersucht:

- 1.) Piperidin + Formaldehyd; 2.) N-Oxymethyl-piperidin; 3.) N-Methoxymethyl-piperidin; 4.) Methylen-bis-piperidin; 5.) piperidinomethan-sulfonaures Natrium; 6.) Piperidin-hydrochlorid + Formaldehyd.

Die höchsten Ausbeuten an der Mannich-Base 4-Piperidino-methyl-antipyrin (XII) wurden erhalten, wenn Antipyrin in Lösungen umgesetzt wurde, die nach T. D. Stewart¹¹⁾ einen hohen Gehalt an Imonium-Ionen haben.

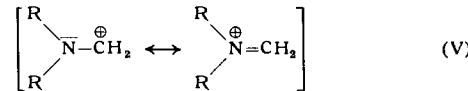
N-Oxymethyl-piperidin und N-Methoxymethyl-piperidin können ebenso wie N-Piperidinomethyl-piperidin mit wässriger Säure direkt das Carbenium-Ion



liefern. Diese Ionen aminomethylieren das nucleophile Antipyrin bei saurer Reaktion zur Mannich-Base.

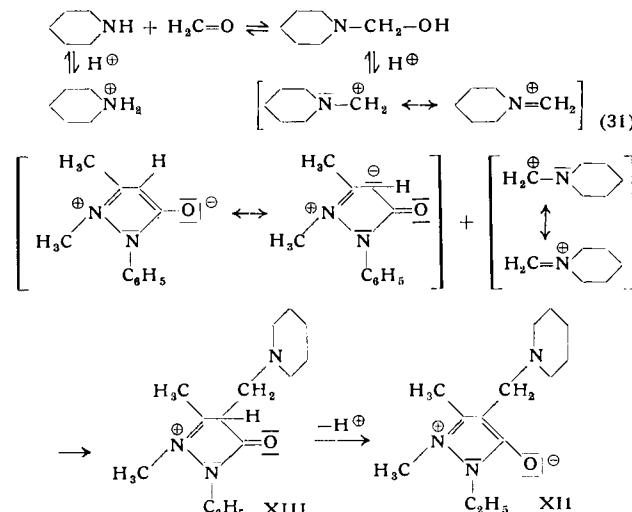
Da Wasserstoff-Ionen aus N-Oxymethyl-aminen die Carbenium-Imonium-Ionen bilden, ohne daß intermediär Methylen-bis-amine entstehen, besteht die Annahme zu Recht, daß N-Oxymethyl-amine Zwischenprodukte in der Mannich-Reaktion sind.

Vermutlich ist das Carbenium-Imonium-Ion



das aminomethylierende Agens in Mannich-Reaktionen, bei denen eine Verbindung, welche ein niedrigeres nucleophiles Potential als das angewandte Amin besitzt, unter Säurekatalyse wahrscheinlich nach dem S_{E} -Mechanismus aminomethyliert wird.

Die Mannich-Reaktion zwischen Antipyrin, Formaldehyd und Piperidin unter Säurezusatz verläuft wahrscheinlich nach:



Dieses Schema wird allen bekannten, durch Säure katalysierten Mannich-Reaktionen gerecht und läßt erkennen, in welch komplizierter Weise Säure in die Gleichgewichte eingreift.

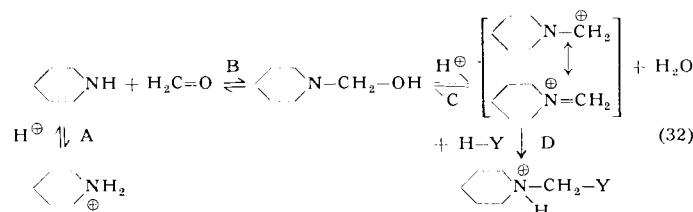
Wahl der Komponenten und Bedingungen

Um einen genügend großen Unterschied zwischen den nucleophilen Potentialen von acider und basischer Komponente zu erzielen, ist es im allgemeinen zweckmäßig, für die Mannich-Reaktion stark basische Amine zu verwenden, deren N-Oxymethyl-Verbindungen vermutlich auch die stärkste Tendenz haben, das Carbenium-Ion zu bilden. Sekundäre Amine sind stets vorzuziehen, wenn eindeutige Produkte erhalten werden sollen.

Die „CH-acide Verbindung“ muß unter den Bedingungen der Reaktion nucleophil sein, jedoch schwächer als das Amin. Durch ungünstige sterische Verhältnisse kann die Mannich-Reaktion erschwert oder behindert werden^{12, 13, 14}; bei Gegenwart mehrerer acider H-Atome kann die acide Komponente mehrfach aminomethyliert werden.

In den meisten Fällen ist ein Säurezusatz erforderlich. Ein Überschuß an Säure kann jedoch schädlich wirken, wenn er das nucleophile Reaktionsvermögen der aciden Komponente beeinträchtigt, oder wenn die Mannich-Base durch Säure verändert wird.

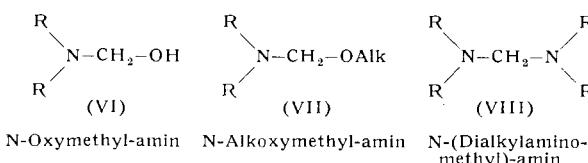
Die starke p_H -Abhängigkeit der Mannich-Reaktion wird verständlich, wenn man die Gleichgewichte in dem folgenden Schema betrachtet.



Während Säure zur Bildung des Imonium-Ions bei C notwendig ist, wird das Gleichgewicht B durch Säure ungünstig beeinflußt. Je mehr Amin als Ammonium-salz gebunden ist, desto weniger N-Oxymethyl-amin wird gebildet, d. h. es entsteht weniger Mannich-Base. Schaltet man die Gleichgewichte A und B aus, indem man N-Oxymethyl-amin verwendet, so kann man die Acidität über das sonst zulässige Maß hinaus steigern, weil der Formaldehyd von Anfang an mit dem Amin verbunden war.

Ist der nucleophile Charakter von acider und Amin-Komponente ungünstig abgestuft, so ist es nach unseren Erfahrungen empfehlenswert, die Amin-Komponente mit dem Formaldehyd gesondert zu verbinden. Dazu mischt man Amin und Formaldehyd unter Kühlung und fügt das Gemisch zur aciden Komponente, die nötigenfalls mit Säure versetzt wurde.

Besser wird eines der folgenden Formaldehyd-Derivate zur Aminomethylierung verwendet.



Auf jeden Fall entstehen unerwünschte Nebenprodukte leichter, wenn man das Amin zuletzt hinzufügt. Außer der Reihenfolge kann aber auch die Art des Vermischens entscheidend für den Erfolg sein. Versetzt man N-Oxymethyl-piperidin in Gegenwart der aciden Komponente langsam mit Säure bis über den Neutralpunkt hinaus, so erhält man

¹²⁾ S. Winstein, Th. L. Jacobs, D. Seymour u. G. B. Linden, J. org. Chemistry 11, 215 [1946].

¹³⁾ H. R. Snyder u. J. H. Brewster, J. Amer. chem. Soc. 71, 1061 [1949].

¹⁴⁾ G. F. Grillet u. R. I. Bashford, J. Amer. chem. Soc. 73, 5598 [1951].

eine geringere Ausbeute an Mannich-Base, als wenn man das N-Halbacetal in das Gemisch der aciden Komponente mit Säure tropft.

Im ersten Fall wird z.T. nur das Piperidin neutralisiert, das im Gleichgewicht B vorhanden ist. Dadurch wird das aminomethylierende Agens — das Carbenium-Ion — teilweise erst dann gebildet, wenn das Reaktionsgemisch sauer reagiert.

Im zweiten Fall jedoch entsteht das Ion in hoher Ausbeute sofort beim Eintropfen des N-Halbacetals.

Für nucleophile Verbindungen, die überhaupt bei saurer Reaktion aminomethyliert werden können, bewährt sich folgende Methode:

In das Gemisch von 1,0 Mol „acider Komponente“ mit 1,1 bis 1,2 Mol Säure wird unter Röhren 1,0 Mol N-Oxymethyl-amin oder N-Alkoxyethyl-amin getropft.

Will man die leicht zugänglichen Methylen-bis-amine benutzen, so kann empfohlen werden, zu dem Gemisch aus 1,0 Mol „acider Komponente“ und 2,1 bis 2,2 Mol Säure unter Röhren tropfenweise 1,0 Mol des Methylen-bis-amins zu fügen.

Die zuletzt beschriebenen Methoden liefern ausgezeichnete Ergebnisse.

Mannich-Reaktion als Spezialfall der Aminomethylierung

Die Beschränkung auf CH-acide Substanzen (Mannich-Reaktion im engeren Sinne) läßt die Zusammenhänge mit anderen Aminomethyl-Derivaten nicht hervortreten, welche ähnlich wie die Mannich-Basen dargestellt werden können.

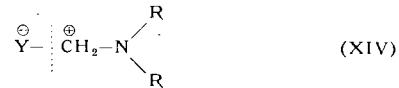
In dem folgenden Überblick über Aminomethyl-Verbindungen sollen Stabilität und Eigenschaften der Vertreter dieser Stoffklasse studiert werden. Die Zusammenstellung erfolgt mit der Absicht, als entscheidenden Faktor das nucleophile Potential der Komponenten hervorzuheben.

Während eine große Zahl von Basizitäts-Konstanten bekannt ist, hat man erst in jüngster Zeit versucht, für einige Stoffe „Nucleophilie-Konstanten“ aufzustellen, hauptsächlich für anorganische Ionen¹⁵⁾.

Da Basizität und Nucleophilie durchaus nicht immer parallel gehen, muß man das nucleophile Potential eines Stoffes auf Grund geeigneter Reaktionen abschätzen.

Tabelle 1 zeigt eine Reihe von Aminomethyl-Verbindungen. Zur Diskussion sei von der Aminomethyl-Verbindung des Wassers (14) ausgegangen, die sich bei der Mannich-Reaktion in erster Stufe durch Addition des Formaldehyds an das Amin bildet und dann unter der Einwirkung von wässriger Säure in Carbenium-Ionen übergeht. Aminomethyl-Derivate der Halogenwasserstoff-Säuren (15) sind nicht isolierbar, da offenbar eine kovalente Halogen-Kohlenstoff-Bindung hier nicht existieren kann. Die Stabilität der Aminomethyl-Verbindungen nimmt etwa in der angegebenen Reihenfolge von unten nach oben zu.

Denkt man sich alle Stoffe der Tabelle 1 so aufgespalten, wie es die Aminomethyl-Derivate der Halogenwasserstoffe tatsächlich sind, so erkennt man, wie bei nachstehender Formulierung



die Festigkeit der $\text{Y}-\text{CH}_2$ -Bindung mit wachsender Nucleophilie des anionischen Restes zunehmen muß.

Das nucleophile Potential der Halogen-Anionen ist so gering, daß eine homöopolare Bindung zwischen Halogen und Kohlenstoff nicht geknüpft wird, wenn der Kohlenstoff

¹⁵⁾ J. O. Edwards, J. Amer. chem. Soc. 76, 1540 [1954].

Aminomethyl-Verbindung von:

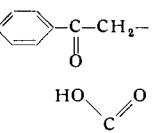
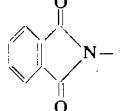
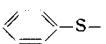
1.) Wasserstoff	H-	$\left[\text{H}_2\text{C}-\text{N}^{\oplus}\text{R} \right]$
2.) Methan	$\text{H}_3\text{C}-$	
3.) Benzol		
4.) Indol		
5.) Acetonitril	$\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$	
6.) Acetophenon		
7.) Äthyl-malonsäure	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{C}-$ 	
8.) Piperidin		
9.) Phthalimid		
10.) Cyanwasserstoff	$\text{N}\cdot\text{C}-$	
11.) Hydrogensulfit-Ion	O_3S^-	
12.) Thiophenol		
13.) Methanol	$\text{H}_3\text{CO}-$	
14.) Wasser	$\text{HO}-$	
15.) Halogenwasserstoff	Hal^\ominus	$\left[\text{H}_2\text{C}^{\oplus}\text{N}^{\oplus}\text{R} \leftrightarrow \text{H}_2\text{C}^{\oplus}\text{N}^{\oplus}\text{R} \right]$

Tabelle 1

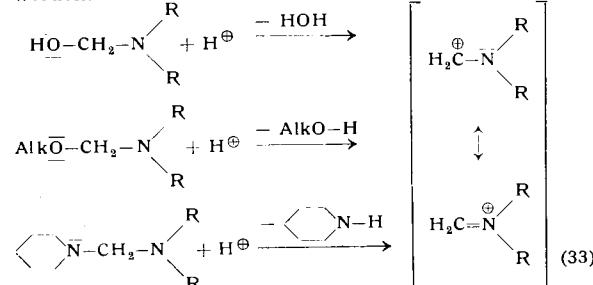
noch eine Dialkylamino-Gruppe trägt; d. h. es gibt keine isolierbaren Aminomethyl-Derivate der Halogenwasserstoffe.

Dem stärker nucleophilen Hydroxyl-Anion gelingt es schon, eine covalente Bindung mit dem Carbenium-Ion einzugehen: die Aminomethyl-Verbindungen des Wassers sind isolierbar, wenn sie auch sehr labil sind.

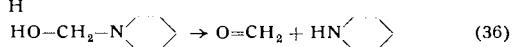
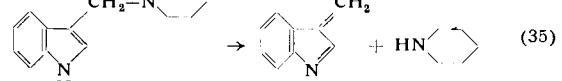
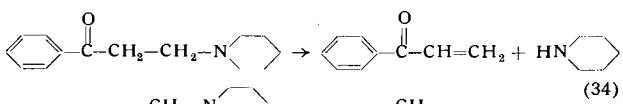
Noch stärker ist das nucleophile Bestreben von Alkoholat-, Thiophenolat- und Amid-Ionen entwickelt. Sie bilden mit dem Carbenium-Ion die stabilen Verbindungen (13, 12 und 8).

Diese Anionen werden noch von den Carbeniat- und Hydrid-Anionen, welche den völlig stabilen Stoffen (1, 2 und 3) zugrunde liegen, bezüglich des nucleophilen Potentials übertroffen.

Trägt der Rest Y neben der CH_2 -Gruppe ein Atom mit ungebundenem Elektronenpaar, so kann die $\text{Y}-\text{CH}_2$ -Bindung durch Säuren mehr oder weniger leicht wieder gelöst werden.



Die Stabilität der CH_2-N -Bindung wird durch andere Faktoren herabgesetzt. Ist in β -Stellung (auch in vinyloger β -Stellung) ein bewegliches Wasserstoffatom vorhanden, so kann beim Erwärmen Amin eliminiert werden:

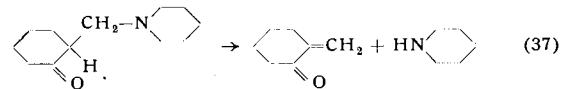


Durch Quaternierung am Stickstoff der Amin-Komponente kann die CH_2-N -Bindung umso leichter gelöst werden, je energieärmer der Rest $\text{Y}-\text{CH}_2$ ist. Gelingt die Spaltung mit Halogenwasserstoff-Säuren nicht, so kann die Quaternierung mit Alkyl-halogeniden erfolgreich sein.

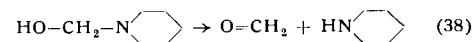
Prinzipiell gelten die von H. Hellmann^{16, 17, 18, 19)} beschriebenen Möglichkeiten für die Reaktionsweise der Mannich-Basen CH- und NH-acider Stoffe für alle Aminomethyl-Derivate. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern sind nur gradueller, nicht prinzipieller Natur.

Eliminierungs-Additions-Mechanismus

Bei Gegenwart von wenigstens einem beweglichen Wasserstoffatom in β -Stellung zum Stickstoff-Atom der Amin-Komponente kann aus der betreffenden Mannich-Base Amin eliminiert werden:

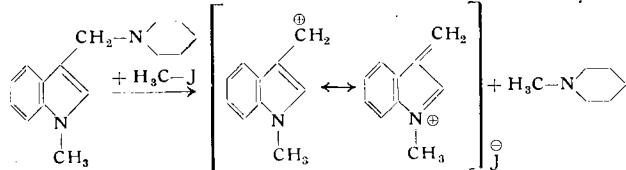
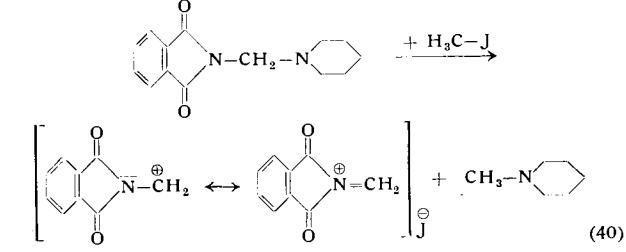
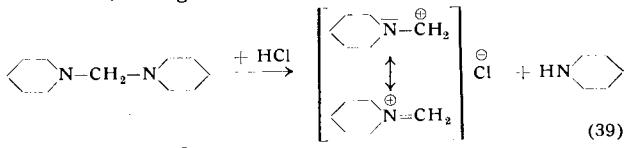


Die Eliminierung gelingt ebenso bei anderen Aminomethyl-Derivaten, z. B. beim N-Oxymethyl-piperidin:



Substitutions-Mechanismus

Ammoniumsalze von Mannich-Basen können nach einem nucleophilen Substitutions-Mechanismus alkylierend wirken, wenn durch Abspaltung von Amin ein Resonanz-stabilisiertes Kation gebildet wird.



¹⁶⁾ H. Hellmann, diese Ztschr. 65, 473 [1953].

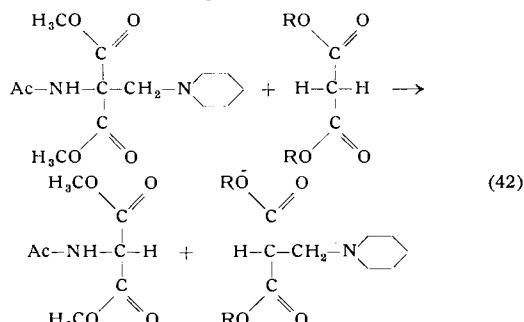
¹⁷⁾ H. Hellmann, I. Löschmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 87, 1690 [1954].

¹⁸⁾ H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, ebenda 86, 1346 [1953].

¹⁹⁾ H. Hellmann u. F. Lingens, ebenda 87, 940 [1954].

Trans-Aminomethylierung

Mannich-Basen, welche am β -ständigen Atom keinen labilen Wasserstoff besitzen und die außerdem kein Resonanz-stabilisiertes Kation nach Abspaltung der Amin-Komponente (nach Quaternierung der Mannich-Base) bilden, können ihre Dialkyl-aminomethyl-Gruppe gegen ein H-Atom des Kondensationspartners austauschen:



Mit dieser Trans-Aminomethylierung kann man formal auch die Mannich-Reaktion selbst beschreiben. Eine instabile Aminomethyl-Verbindung wird in eine stabilere, die Mannich-Base, umgewandelt. Diese Umwandlung kann sich u. U. mehrmals vollziehen. Hierbei hat die Aminomethyl-Verbindung des Wassers eine Sonderstellung insofern, als sie durch Addition des Formaldehyds an das Amin gebildet wird. Sie wird bei der Mannich-Reaktion in die stabilere Aminomethyl-Verbindung $Y-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{R}}_R$ übergeführt. Dabei tritt als Zwischenstufe die noch labilere Aminomethyl-Verbindung einer Halogenwasserstoff-Säure auf (Säurekatalyse).

Ohne Säure gelingt die Umwandlung mit Stoffen, welche schon als H-Verbindungen (Y—H) nucleophil sind, weil sie freie Elektronenpaare enthalten, z. B. mit Alkoholen, Mercaptanen, Aminen. Im selben Sinne reagieren Cyanid-, Sulfit- und Hydrogensulfit-Anionen sowie die stark polaren Grignard-Verbindungen. Stets wird dabei durch Trans-Aminomethylierung eine labile Aminomethyl-Verbindung in eine stabilere verwandelt, wie Tabelle 2 zeigt.

Ist der zu aminomethylierende Stoff H-Y überhaupt nicht nucleophil, so kann ein Aminomethyl-Derivat von

H-Y nicht entstehen: molekularer Wasserstoff kann ebenso wie Methan aminomethyliert werden. Erst wenn durch geeignete Substituenten die Möglichkeit zur Prototropie oder Dissoziation des aciden H-Atoms als Proton geschaffen wird, liegen nucleophile Substanzen vor, die aminomethyliert werden können.

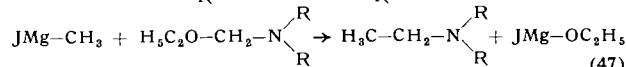
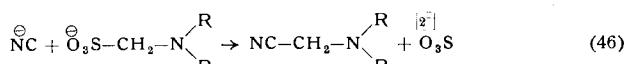
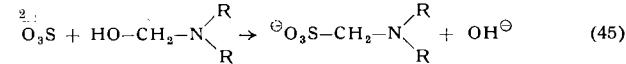
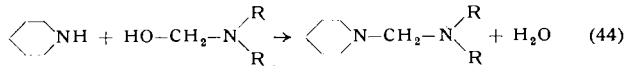
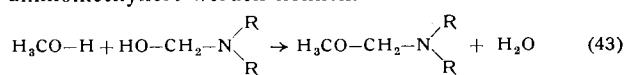


Tabelle 2

Ein Teil dieser Stoffe ist der Mannich-Reaktion zugänglich. Das N-Oxymethyl-amin wird durch Säure in das Carbenium-Imonium-Ion (V) übergeführt, welches als substituierendes Agens aufzufassen ist (S_E^2).

Bei den Reaktionen von Anionen wie CN^- , SO_3^{2-} und von metallorganischen Verbindungen mit relativ labilen Aminomethyl-Derivaten, z. B. (45), (46) und (47) ist dagegen die instabile Aminomethyl-Verbindung als Partner aufzufassen, an dessen Methylen-Gruppe substituiert wird durch die Anionen bzw. die anionisch polarisierten organischen Reste in den Grignard-Verbindungen. Dies entspricht einem S_{N}^2 -Mechanismus. Diese Trans-Aminomethylierung gelingt besonders leicht, wenn ein wenig nucleophiler Rest Y in der labilen Aminomethyl-Verbindung gebunden ist, z. B. der Rest OH in dem Aminomethyl-Derivat des Wassers, und ein stärker nucleophiler Partner, z. B. Piperidin oder Cyanid-Anion, angeboten wird.

Im Übergangszustand der Reaktionen dürfte die Resonanz-Stabilisierung des Carbenium-Imonium-Ions (V) eine wichtige Rolle spielen.

Eingegangen am 12. Oktober 1955 [A 711]

Die Chemie des Stickoxyd-Ions NO^+

Von Prof. Dr. F. SEELE)*

Chemisches Institut der Universität Würzburg

Auf Grund des sehr niedrigen Ionisierungspotentials der Stickoxyd-Molek ℓ el und des geringen Raumbedarfs des Stickoxyd-Kations ist NO^+ in salzartigen Verbindungen, wie $\text{NO}^+\text{SO}_4\text{H}^-$ oder $\text{NO}^+\text{AlCl}_4^-$, und in Elektrolyt-Lösungen mit Schwefelsäure, Salpetersäure, Nitrosylchlorid und Schwefeldioxyd als Lösungsmittel beständig. In diesen Lösungsmitteln sind die Reaktionen des NO^+ -Ions denen des Wasserstoff-Ions oder eines Metall-Ions in Wasser vergleichbar. Durch Heterolyse von Salpetrigsäure-Molekülen können auch in wä $\ddot{\text{a}}$ rigen Lösungen Stickoxyd-Kationen rasch genug und in so ausreichender Konzentration gebildet werden, daß sie zum Träger der Mehrzahl der Umsetzungen der salpetrigen Säure werden. Historisch bedeutungsvolle und technisch interessante Reaktionen, wie die Bleikammer-Synthese, die Oxydationen mit Salpetersäure, die Raschigsche Hydroxylamin-Synthese und die Diazotierung verlaufen unmittelbar oder mittelbar über das Stickoxyd-Kation.

1. Salze des Stickstoff-Kations

Im Vergleich zu anderen Verbindungen mit zweiatomigen Molekülen wie Sauerstoff, Stickstoff, Kohlenmonoxyd, ist die Ionisierungsenergie von Stickstoffmonoxyd außergewöhnlich niedrig (vgl. Tab. 1). Sicher hängt dies damit zusammen, daß die Stickoxyd-Moleköl eine unge-

^{*)} Erweiterte Fassung eines Vortrages, der am 20. Dezember 1955 vor der Münchener Chemischen Gesellschaft anlässlich des 60. Geburtstages von Prof. Dr. W. Hieber gehalten wurde.

rade Anzahl von Elektronen besitzt, während das Ion NO^+ , das Stickoxyd-Kation („Nitrosyl-Ion“, „Nitrosonium-Ion“), ebensoviel Elektronen hat, wie die sehr stabilen Moleküle N_2 , CO und das Moleköl-Ion CN^- . Die niedrige Ionisierungsenergie und der geringe Raumbedarf des Stickoxyd-Kations (vgl. Bild 1) ermöglichen es, daß NO^+ im Gegensatz zu den Ionen O_2^+ , N_2^+ , CO^+ nicht nur in Entladungsrohren, sondern auch in (salzartigen) che-