

verläuft. Diese von *Fried* und *Sabo*⁷⁰⁾ ausgearbeitete Methode hat den Vorteil, daß dabei weder die 3- noch die 20-Keto-Gruppe zu schützen sind, und daß sie zu Cortison und zu Hydrocortison, vor allem aber auch in einfacher Weise

⁷⁰⁾ J. Fried u. E. F. Sabo, J. Amer. chem. Soc. 75, 2273 [1953].

zu den entsprechenden in der 9 α -Stellung halogenierten Derivaten führt.

Die große Bedeutung mikrobiologischer Reaktionen bei der Herstellung von 1-Dehydro-Analogen der Steroid-Hormone und von Oestron wurde bereits erwähnt.

Eingegangen am 5. April 1957 [A 806]

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II*)

8. Amidomethylierungen¹⁾

Von Prof. Dr. H. HELLMANN

Chemisches Institut der Universität Tübingen

Prof. Dr. Georg Wittig zum 60. Geburtstag gewidmet

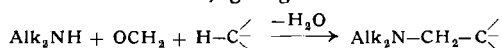
Die verschiedenen Möglichkeiten des Ersatzes eines H-Atoms durch einen Amidomethyl-Rest (R-CO-NH-CH₂-) werden beschrieben, die jeweils herrschenden Reaktionsmechanismen diskutiert und die Anwendungsbereiche umrissen.

- I. Definition und Bedeutung der Amidomethylierung
- II. Amidomethylierung mit N-Hydroxymethyl-amiden (Tscherniac, Einhorn)
 - a) N-Hydroxymethyl-carbonamide
 - b) Amidomethylierung an Aromaten
 - c) Amidomethylierung an β -Diketonen
- III. Amidomethylierung mit N-Halogenmethyl-carbonamiden (Cherbuliez, Böhme).
 - a) N-Halogenmethyl-carbonamide
 - b) Amidomethylierung von Aromaten
 - c) Amidomethylierung CH-acider Verbindungen
- IV. Amidomethylierung mit N-Dialkylaminomethyl-carbonamiden und deren quartären Salzen (Hellmann, Atkinson)

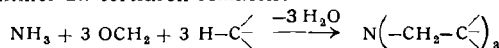
- a) N-Dialkylaminomethyl-amide
- b) Amidomethylierung mit quartären Salzen von N-Dialkylaminomethyl-phthalimiden an H-aciden Verbindungen
- c) Transaminomethylierungen kondensationsunfähiger N-Dialkylaminomethyl-carbonamide (Scheinbare Amidomethylierungen)
- d) Amidomethylierungen mit N-Dialkylaminomethyl-carbonamiden
 1. an Aminen und Amiden
 2. an Mercaptanen und Sulfinsäuren
 3. an CH-aciden Verbindungen
- V. Zusammenfassung und Ausblick
- VI. Arbeitsvorschriften

I. Definition und Bedeutung der Amidomethylierung

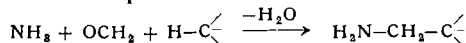
Während die Substitution eines Wasserstoff-Atoms durch eine Dialkylaminomethyl-Gruppe (Alk₂N-CH₂-) relativ leicht durch Kondensation von sek. Aminen mit Formaldehyd und nucleophilen bzw. potentiell nucleophilen Verbindungen zu erreichen ist, gelingt die Substitution durch



einen Monoalkylaminomethyl-Rest (Alk-NH-CH₂-) weniger glatt, und schließlich der Ersatz durch eine Aminomethyl-Gruppe (H₂N-CH₂-) zumeist gar nicht, weil sich in diesen Fällen auch die weiteren Wasserstoff-Atome am Stickstoff an der Reaktion beteiligen. Demzufolge führt die Mannich-Reaktion mit Ammoniak als Amin-Komponente fast immer zu tertiären Aminen:



und nur selten zu primären Aminen:

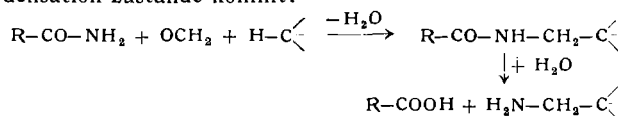


Die unerwünschte Reaktivität der Wasserstoff-Atome von Aminen und von Ammoniak pflegt man im allgemeinen durch Einführung von leicht wieder abspaltbaren Resten vorübergehend auszuschalten, beispielsweise durch Acylierung. Es wäre daher denkbar, das Ziel der Einführung einer Aminomethyl-Gruppe (H₂N-CH₂-) durch einen Zweistufenprozeß anzustreben, indem man zunächst eine Substitution durch einen Acylaminomethyl-Rest (R-CO-

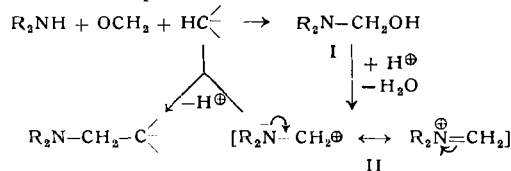
NH-CH₂-) vornimmt („Amidomethylierung“) und anschließend den Acyl-Rest hydrolytisch aus der Acylaminomethyl-Verbindung abspaltet. Es gibt bereits mehrere Möglichkeiten der Amidomethylierung, von denen die präparativ brauchbaren im folgenden beschrieben werden sollen.

II. Amidomethylierung mit N-Hydroxymethyl-amiden

Der einfachste Weg zur Amidomethylierung bestünde darin, daß man als Amin-Komponente für die Mannich-Reaktion acyliertes Ammoniak, d. h. ein Säureamid, verwendet; es erhebt sich jedoch die Frage, ob noch eine Kondensation zustande kommt:



Zur Beantwortung sei der Mechanismus der Mannich-Reaktion, über welchen weitgehend Klarheit besteht²⁾, skizziert. Danach vereinigt sich der Formaldehyd zunächst mit dem Amin unter Bildung eines Hydroxymethylamins (I), welches nach Aufnahme eines Protons Wasser abspaltet und in ein mesomeres Carbenium-Ion (II) übergeht. Dieses Ion, das als das eigentliche angreifende Agens in der Mannich-Reaktion anzusehen ist, aminomethyliert in elektrophiler Substitutionsreaktion geeignete nucleophile Kondensationspartner:

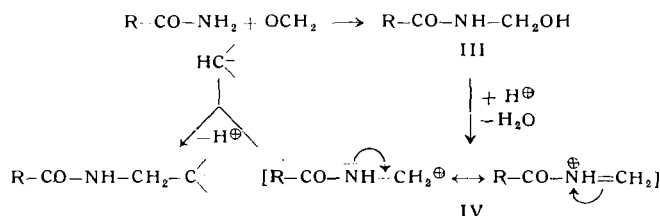


*) Aufsatz 7 dieser Reihe vgl. diese Ztschr. 69, 124 [1957].

¹⁾ Der vorliegende Aufsatz gibt auszugsweise den Inhalt verschiedener Vorträge wieder, welche im vergangenen halben Jahr in Basel, Biberach, Brackwede, Dresden, Greifswald, Heidelberg, Huls, Jena, Leipzig, München, Rostock und Stuttgart gehalten wurden.

²⁾ H. Hellmann u. G. Opitz, diese Ztschr. 68, 265 [1956].

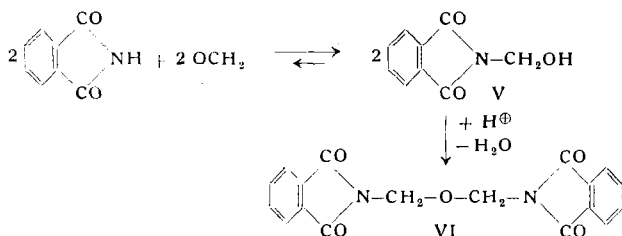
Ersetzt man das Amin durch ein Amid, welches naturgemäß ein wesentlich geringeres nucleophiles Potential besitzt, so wird man zweckmäßig den Formaldehyd zunächst getrennt mit dem Carbonamid zum N-Hydroxymethyl-carbonamid (III) reagieren lassen, denn dadurch wird die bei einer Eintopfreaktion gegebene Gefahr einer primären Addition des Formaldehyds an den möglicherweise stärker nucleophilen zweiten Kondensationspartner ausgeschaltet. Es kann von vornherein gesagt werden, daß es zur Überführung eines N-Hydroxymethyl-carbonamids (III) in ein Acylaminomethyl-carbenium-imonium-Ion (IV) einer stärkeren Säurekatalyse bedarf als im Falle des Aminomethyl-carbenium-Ions (II), und daß sich der Kreis der für die Amidomethylierung in Frage kommenden Kondensationspartner wegen des stärker sauren Milieus nicht völlig decken wird mit demjenigen der Amino-methylierungsreaktion, sei es weil die Säure den nucleophilen Charakter des Reaktionspartners zu stark zurückdrängt, oder weil sie den Bau seiner Molekel tiefgreifend verändert.



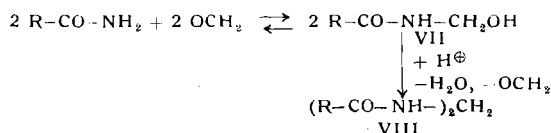
Die Darstellung von N-Hydroxymethyl-carbonamiden („Methylolamiden“), ihre Verwendung für Acylaminomethylierungen und die Hydrolyse der Acylaminomethylierungsprodukte zu primären Aminen gelang bereits vor mehr als 50 Jahren.

a) N-Hydroxymethylcarbonamide

Als erstes „Methylol-amid“ stellte *F. Sachs*³⁾ 1898 das N-Hydroxymethyl-phthalimid (V) aus Formaldehyd und Phthalimid her. Die gut kristallisierende Verbindung hält den Formaldehyd relativ locker gebunden, sie kann jedoch, wie ein stabiler Alkohol, durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure in den Äther VI übergeführt werden⁴⁾:



Später gelang es *A. Einhorn*, entsprechende Hydroxymethyl-Verbindungen von primären Carbonamiden darzustellen, und zwar durch Addition von Formaldehyd an die Amide unter der Wirkung basischer Kondensationsmittel wie Pottasche oder Natriumhydroxyd⁵⁾, aber auch durch Einwirkung von Säuren unter milden Bedingungen⁶⁾. Die Hydroxymethyl-amide dieses Typs (VII) halten den Formaldehyd noch weniger fest gebunden als V und gehen unter Einwirkung von Mineralsäure leicht in Methylene-bis-amide VIII über:



Einhorn hat mehr als 20 verschiedene N-Hydroxymethyl-amide beschrieben^{7, 8)}. Einige weitere sind später in

³⁾ *F. Sachs*, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 3230 [1898]; DRP. 104 624; Frdl. Fortsch. Teerfarb. Fabrikat. 5, 926.

⁴⁾ *F. Sachs*, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1232 [1898].

⁵⁾ *A. Einhorn*, DRP. 157 355; Frdl. Fortsch. Teerfarben Fabrikat. 7, 616 [1902–1904].

⁶⁾ *A. Einhorn*, DRP. 158 088; Frdl. Fortsch. Teerfarben Fabrikat. 7, 617 [1902–1904].

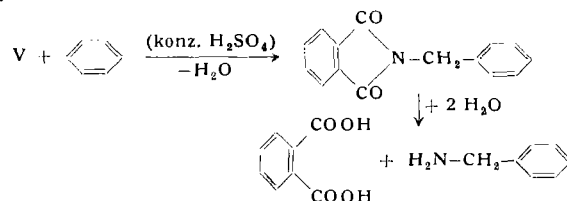
⁷⁾ *A. Einhorn*, Liebigs Ann. Chem. 343, 207 [1905].

⁸⁾ *A. Einhorn*, ebenda 361, 113 [1908].

anderen Laboratorien dargestellt worden. Hier seien nur N-Hydroxymethyl-benzamid⁷⁾, -chloracetamid⁷⁾, -trichloracetamid⁷⁾ und -urethan⁸⁾ von den Monoamid-Derivaten und die symmetrischen Di-hydroxymethyl-Verbindungen von Harnstoff⁸⁾, Bernsteinsäurediamid⁷⁾ und Oxamid⁹⁾ genannt.

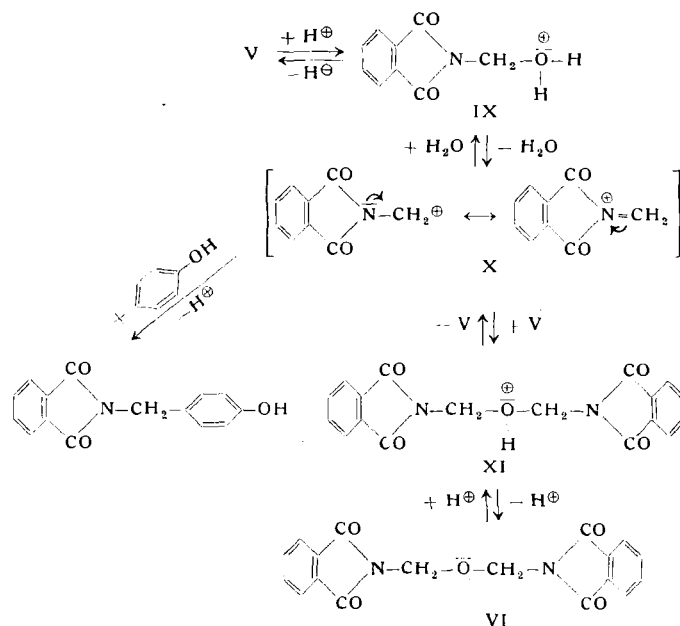
b) Amidomethylierung mit N-Hydroxymethyl-amiden an Aromaten

Bald nach der von *Sachs* beschriebenen Darstellung des N-Hydroxymethyl-phthalimids (V) meldete *J. Tscherniac*¹⁰⁾ die Phthalimidomethylierung von Aromaten durch Kondensation mit diesem Hydroxymethylamid in konz. Schwefelsäure und Spaltung der Kondensationsprodukte zu Benzylaminen zum Patent an.



Da *Tscherniac* die Auffassung vertrat, daß der Äther VI als Zwischenprodukt fungiere (weil er sehr leicht aus dem Hydroxymethyl-phthalimid in saurer Lösung gebildet wird), ließ er die Phthalimidomethylierung von Aromaten durch Umsetzung mit dem Äther VI in konz. schwefelsaurer Lösung durch ein weiteres Patent¹¹⁾ schützen. Aus elektronentheoretischer Sicht muß man einen Reaktionsverlauf über den Äther VI als höchst unwahrscheinlich und damit das durch das zweite Patent geschützte Verfahren als Umweg bezeichnen.

Man darf annehmen, daß das bei der Einwirkung einer Säure auf das Hydroxymethyl-phthalimid entstehende Oxonium-Ion IX unter Abspaltung von Wasser in das Phthalimidomethyl-carbenium-Ion X übergeht, dessen Bildung durch Mesomerie begünstigt wird. Sofern diesem Ion kein anderer nucleophiler Reaktionspartner angeboten wird, addiert es sich an ein ungebundenes Elektronenpaar eines Hydroxymethyl-phthalimid-Sauerstoff-Atoms unter Bildung der protonierten Form des Bis-phthalimidomethyl-äthers (XI). Das Oxonium-Ion XI kann sowohl ein Proton abspalten zum Bis-phthalimidomethyläther (VI) als auch in Umkehrung seiner oben formulierten Bildung ein Phthalimidomethyl-



⁹⁾ *O. Moldenhauer*, W. Irion u. H. Marwitz, ebenda 583, 37 [1953].

¹⁰⁾ *J. Tscherniac*, DRP. 134 979 [1902]; Frdl. Fortsch. Teerfarben Fabrikat. 6, 143 [1902].

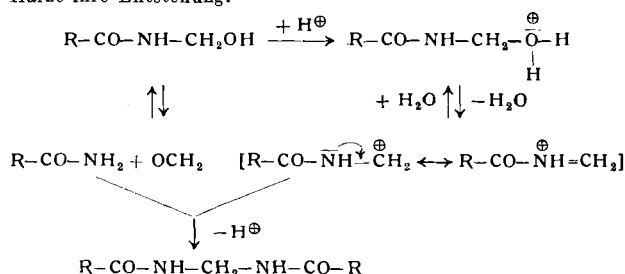
¹¹⁾ *J. Tscherniac*, DRP. 134 980 [1902]; Frdl. Fortsch. Teerfarben Fabrikat. 6, 145 [1902].

carbenium-Ion zurückbilden, weil diese Spaltung durch die Mesomerie des Ions X ebenfalls begünstigt ist. Synthese und Spaltung des Äthers VI müssen also sehr leicht erfolgen. Das Phthalimido-methyl-carbenium-Ion wird aber bei Angebot geeigneter Reaktionspartner auch andere elektrophile Substitutionsreaktionen eingehen können. Es überrascht daher nicht, daß Hydroxymethyl-phthalimid mit Phenolen in schwefelsaurer Lösung kondensiert werden kann, in Analogie zur Alkylaminomethylierung der Phenole durch Mannich-Reaktion, die oben als elektrophile Substitutionsreaktion gedeutet wurde.

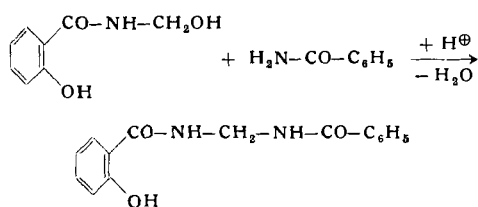
Es ist aber sehr bemerkenswert, daß auch solche Aromaten der *Tscherniacschen* Acylaminomethylierungsreaktion zugänglich sind, die für die Mannich-Reaktion ein viel zu geringes nucleophiles Potential besitzen, wie z. B. das unsubstituierte Benzol, Benzoesäure und andere mehr. Die Acylaminomethylierung mit Hydroxymethyl-amiden in schwefelsaurer Lösung ist daher den übrigen elektrophilen Substitutionsreaktionen, die für die aromatische Reihe so charakteristisch sind, wie Nitrierung, Bromierung, Friedel-Crafts-Reaktionen, an die Seite zu stellen.

Auch die Methylol-Verbindungen primärer Carbonamide (VII) können, wie A. Einhorn zeigte, unter sauren Bedingungen mit Aromaten kondensiert^{7, 8, 12)} und die Kondensationsprodukte zu Benzylaminen hydrolysiert werden.

Die erwähnten Methylen-bis-amide VIII treten hierbei nur in untergeordnetem Maße oder gar nicht auf. Daß sie in reichlicher Menge entstehen, wenn man Carbonamide mit Formaldehyd in Mineralsaurer Lösung allein erwärmt¹³⁾, ist ohne weiteres verständlich. Dieser Reaktion verdanken die Harnstoff-Formaldehyd-Harze ihre Entstehung.

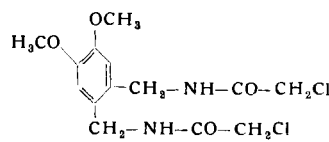


Bietet man einem Hydroxymethyl-amid in saurer Lösung ein anderes Carbonamid als Kondensationspartner an, so kommt es zur Bildung unsymmetrischer Methylen-diamide, wie z. B. bei der Kondensation von N-Hydroxymethyl-salicylamid mit Benzamid⁷⁾ in alkoholischer Salzsäure:

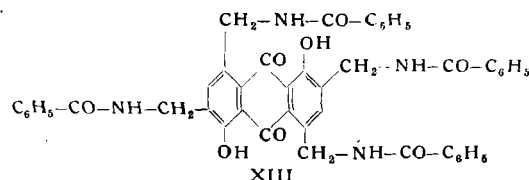


Die Übersicht zeigt isocyclische aromatische Verbindungen, die von *Tscherniac*, *Einhorn* und späteren Bearbeitern amidomethyliert wurden. Dabei wurden vorzugsweise die Hydroxymethyl-Verbindungen des Phthalimids, Mono- und Trichloracetamids, Harnstoffs und Succindiamids angewendet. Soweit man das Material überschauen kann, geht die Reaktion umso leichter und mit umso größerer Ausbeute vonstatten, je nucleophiler die betreffende Substanz unter den Reaktionsbedingungen ist. Mit den symmetrischen Dihydroxymethyl-Verbindungen der Diamide wird meistens Kondensation an beiden Hydroxymethylamid-Gruppierungen erreicht^{7, 9)}, es sind aber auch einseitige Kondensationen beschrieben worden¹⁴⁾. Bei einigen Phenolen treten zwei und mehr Amidomethyl-

gruppen in die Molekel ein, z. B. beim Veratrol¹⁵⁾ (XII), und beim 1.5-Dihydroxy-anthrachinon¹⁶⁾ (XIII).



XII



XIII

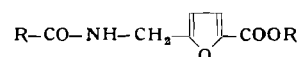
Acylaminomethylierte isocyclische Aromaten:

Benzol^{10, 12)}; Benzoesäure^{7, 12)}; Benzolsulfonsäure¹⁰⁾, m-Xylolsulfonsäure¹²⁾; Nitrobenzol¹⁰⁾, o-, m-, p-Nitrotoluol¹⁰⁾; Dimethylanilin¹⁰⁾; Acetanilid^{7, 12)}; Phenol¹⁰⁾, α-Naphthol¹⁴⁾, β-Naphthol^{7, 8, 12, 14)}, Thymol⁷⁾; Salicylsäure^{7, 14)}, α-Naphthol-β-carbonsäure¹⁴⁾; β-Naphthol-3-carbonsäure¹⁴⁾; Brenzcatechin⁷⁾, Resorcin¹⁴⁾, Hydrochinon⁷⁾, Pyrogallol⁷⁾; Mono- und Di-hydroxy-anthrachinone¹⁶⁾; Guajakol⁷⁾, Veratrol¹⁵⁾, Pyrogallol-trimethyläther¹⁵⁾; Hydroxy-hydrochinon-trimethyläther¹⁵⁾, Trimethylgallussäure¹⁵⁾; β-Naphthol-methyläther⁸⁾; p-Nitrophenol^{7, 10, 12, 14)}, p-Nitrophenetol⁷⁾, 3-Nitro-p-kresol¹⁴⁾; p-Aminophenol⁷⁾, Phenacetin⁷⁾.

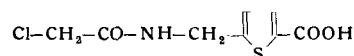
Auch viele heterocyclische Verbindungen mit aromatischem Charakter sind mit Hydroxymethyl-amiden in saurer Lösung kondensiert worden. In der folgenden Zusammenstellung der acylaminomethylierten Heterocyklen ist jeweils das Reaktionsprodukt formelmäßig aufgeführt, um die Eintrittsstelle der Acylaminomethyl-Gruppe besser kenntlich zu machen.

Acylaminomethylierte heterocyclische Aromaten

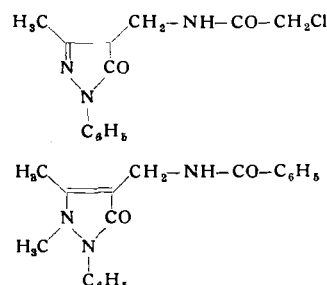
Brenzschleimsäureester mit den Hydroxymethyl-Verbindungen von Phthalimid, Benzamid und Chloracetamid¹⁷⁾ und den symmetrischen Di-hydroxymethyl-Verbindungen von Harnstoff und Oxamid⁹⁾ zu 5-Acylaminomethyl-brenzschleimsäureestern:



Thiophen-2-carbonsäure mit N-Hydroxymethyl-chloracetamid zu 5-Chloracetaminomethyl-thiophen-2-carbonsäure¹⁸⁾:



1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5)⁷⁾ und 1-Phenyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5)¹⁹⁾ mit N-Hydroxymethyl-chloracetamid bzw. -benzamid zu 1-Phenyl-3-methyl-4-chloracetaminomethyl-pyrazolon-(5) und 4-Benzaminomethyl-anti-pyridin:



¹⁵⁾ L. Monti, Gazz. chim. Ital. 60, 777 [1930].

¹⁶⁾ H. de Diesbach u. P. Gubser, Helv. chim. Acta 11, 1098 [1928]; 13, 120 [1930].

¹⁷⁾ G. B. Marini, Gazz. chim. Ital. 69, 340 [1939].

¹⁸⁾ R. O. Cinnelde, Proc. Roy. Irish Acad. Sect. B 42, 359 [1935]; C. 1935 II, 691.

¹⁹⁾ L. Monti, Gazz. chim. Ital. 60, 39 [1930].

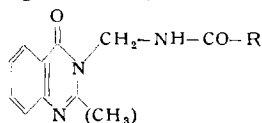
¹²⁾ A. Einhorn, DRP. 156398 [1904]; Frdl. Fortschr. Teerfarben Fabrikat. 7, 614 [1904].

¹³⁾ G. Pulvermacher, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 311 [1892].

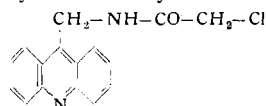
¹⁴⁾ H. de Diesbach, O. Wanger u. A. v. Stockalper, Helv. chim. Acta 14, 355 [1931].

2-Hydroxychinolin⁷⁾, 6- und 8-Hydroxychinolin und 2-Hydroxy-6-methoxy-chinolin²⁰⁾ mit Hydroxymethyl-benzamid, wobei die Autoren sich nicht auf die Eintrittsstelle der Acylaminomethyl-Gruppe in die Molekel festlegten.

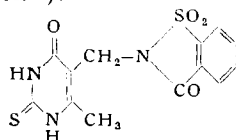
Chinazolon-(4) und 2-Methylchinazolon-(4)²¹⁾ zu den 3-Acylaminomethyl-Derivaten (3-Methyl- und 2.3-Dimethylchinazolon-(4) reagieren nicht):



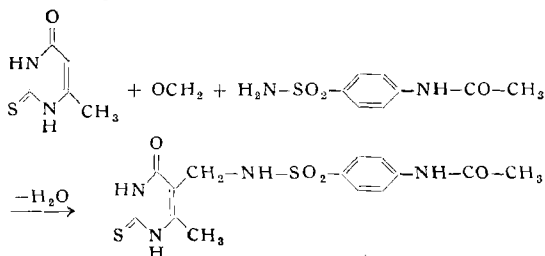
Acridin mit Hydroxymethyl-chloracetamid und -benzamid zu den 9-Acylaminomethyl-acridinen²²⁾:



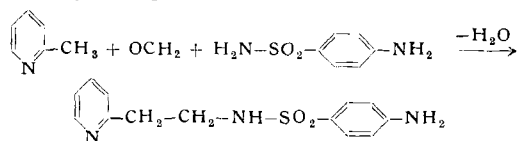
2-Thio-4-methyl-uracil mit Hydroxymethyl-benzamid, -phthalimid und -saccharin zu den entsprechenden Acylaminomethyl-Derivaten, bei welchen die Kondensation aus Analogiegründen am C- und nicht an einem N-Atom stattgefunden haben soll²³⁾:



Dasselbe Thiouracil wurde auch mit Sulfanilamid und Formaldehyd in Eisessig-Salzsäure zu einem Sulfanilamidomethylthiouracil und mit p-Acetamino-benzolsulfonamid zu dessen Acetyl-Derivat kondensiert²⁴⁾, also in unsymmetrischer Eintopf-Kondensation:



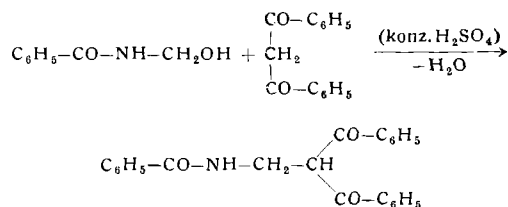
Die Kondensation der alkylsubstituierten Stickstoffheterocyclen α -Picolin, Chinaldin, 9-Methyl- und Äthylacridin sowie des 2-Methyl-4-chinazolons mit Formaldehyd und Sulfanilamid durch Erhitzen in Paraffinöl auf 130 °C²⁵⁾ verläuft wahrscheinlich nicht auf dem Wege einer Sulfonamidomethylierung:



Amidomethylierung mit N-Hydroxymethyl-carbonamiden an β -Diketonen

Nachdem sich die Methode der Acylaminomethylierung durch Kondensation mit Hydroxymethylamiden in Gegenwart von konz. Schwefelsäure, alkoholischer Salzsäure oder Zinkchlorid bei aromatischen Verbindungen bewährt hatte, unternahm L. Monti den Versuch entsprechende Kondensationen in der aliphatischen Reihe auszuführen, in wel-

cher dieses Verfahren von vornherein nur ein begrenztes Anwendungsgebiet finden konnte wegen der Säureempfindlichkeit zahlreicher an sich für elektrophile Substitutionsreaktionen geeigneter Verbindungen. L. Monti gelang die Benzoylaminomethylierung von β -Diketonen, so von Dibenzoylmethan und Benzoylacetone¹⁹⁾:



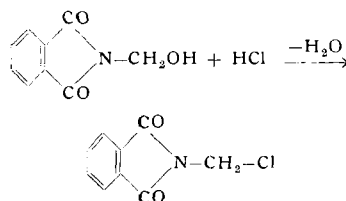
Die Übertragung dieses Verfahrens auf Cyanessigester und Nitrile mit dem Ziele einer Amidomethylierung am methylen-aktiven Zentrum^{26, 27)} ist nicht möglich, da die Amidomethyl-Gruppe am Stickstoff-Atom des zum Amid verseiften Nitrils eintritt. Versuche zur Kondensation von Hydroxymethyl-benzamid mit Malonsäure und Malonester führten nicht zum Erfolg²⁷⁾.

Dem Tscherniac-Einhornschen Verfahren kommt demnach tatsächlich in der aliphatischen Reihe nur untergeordnete Bedeutung zu.

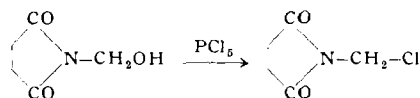
III. Amidomethylierung mit N-Halogenmethyl-carbonamiden

a) Halogenmethyl-carbonamide

N-Hydroxymethyl-carbonamide lassen sich in die Halogenmethyl-amide überführen. S. Gabriel²⁸⁾ gewann das Chlormethyl-phthalimid aus Hydroxymethyl-phthalimid und Salzsäure:



E. Cherbuliez und Mitarbeiter^{29, 30)} stellten die Chlormethylamide aus N-Hydroxymethyl-succinimid und N-Hydroxymethyl-dioxopiperazin durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid in indifferenten Lösungsmitteln dar:



H. Böhme³¹⁾ hat in neuerer Zeit auch die N-Chlormethyl-Derivate von primären Säureamiden mit Hilfe von Phosphorpentachlorid dargestellt. Cherbuliez und Feer²⁹⁾ betonen, daß die N-Chlormethyl-carbonamide reaktionsfähig seien wie Säurechloride. Die Beweglichkeit des Halogens ist verständlich, denn es ist hier, wie im Benzyl- oder Allylchlorid, an einen Rest gebunden, welcher als Carbenium-Ion mesomeriestabilisiert ist.

b) Amidomethylierung mit N-Halogenmethyl-carbonamiden an Aromaten

Cherbuliez³⁰⁾ setzte die von ihm dargestellten Chlormethyl-carbonamide nach Friedel-Crafts mit Aromaten um.

²⁰⁾ L. Monti u. G. Verona, ebenda 62, 878 [1932].

²¹⁾ L. Monti, A. Osti u. S. Piras, ebenda 71, 654 [1941].

²²⁾ L. Monti, ebenda 63, 724 [1933].

²³⁾ L. Monti u. G. Franchi, Gazz. chim. Ital. 81, 191 [1951].

²⁴⁾ L. Monti u. G. Franchi, ebenda 81, 332 [1951].

²⁵⁾ L. Monti u. L. Felici, ebenda 70, 375 [1940].

²⁶⁾ J. P. English u. R. C. Clapp, J. Amer. chem. Soc. 67, 2262 [1945].

²⁷⁾ S. R. Buc, ebenda 69, 254 [1947].

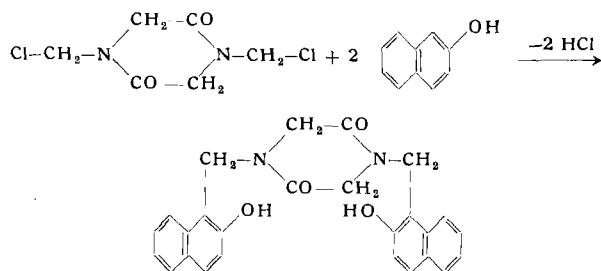
²⁸⁾ S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 242 [1908].

²⁹⁾ E. Cherbuliez u. E. Feer, Helv. chim. Acta 5, 678 [1922].

³⁰⁾ E. Cherbuliez u. G. Sulzer, ebenda 8, 567 [1925].

³¹⁾ H. Böhme, diese Ztschr. 69, 185 [1957].

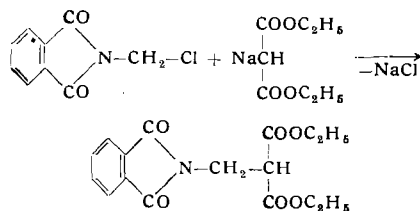
Besonders glatt und mit besten Ausbeuten verläuft die Kondensation von 1,4-Di(chlormethyl)-2,5-dioxopiperazin mit β -Naphthol²⁹⁾:



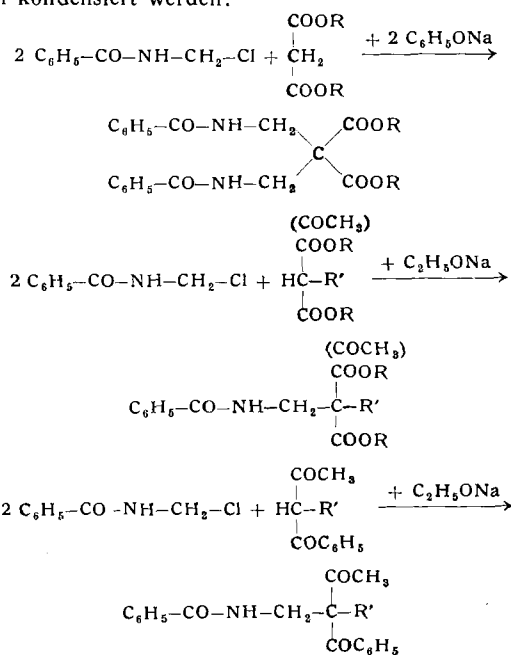
Von diesem Typ sind erst sehr wenig Beispiele bekannt. Da man prinzipiell zum gleichen Ergebnis über das *Tscherniac-Einhorn*-Verfahren gelangen kann, wird man diesem durchweg den Vorzug geben, zumal die Chlormethyl-carbonamide erst aus den Hydroxymethyl-carbonamiden hergestellt werden müssen. Es ist jedoch möglich, daß das *Cherbutiez*-Verfahren in Einzelfällen zum Ziele führt, in welchen die *Tscherniac-Einhorn*-Methode unbefriedigend verläuft.

c) Amidomethylierung mit N-Halogenmethyl-carbonamiden an CH-aciden Verbindungen

Die hohe Reaktivität des Halogens in den Halogenmethylphthalimiden und in den Chlormethyl-Derivaten von prim. Säureamiden wurde von H. Böhme³¹⁾ bei der Amidomethylierung CH-acider aliphatischer Verbindungen ausgenutzt, indem er die Halogenmethyl-amide mit den Natrium-Verbindungen umsetzte. Zum Beispiel kann N-



Chlormethyl-phthalimid mit Malonester und N-Chlormethyl-benzamid mit unsubstituierten und substituierten Malonestern, Acetessigestern, Cyanessigestern und Diketonen kondensiert werden:



R' = Alkyl, Aryl, -NH-COCH₃.

In der aliphatischen Reihe ist also die basische Amidomethylierung mit Halogenmethyl-carbonamiden der sauren Amidomethylierung mit Hydroxymethyl-carbonamiden weit überlegen. Sicherlich ist die Amidomethylierbarkeit mit Halogenmethylamiden nicht auf CH-acide Verbindungen beschränkt, sondern auch auf viele andere H-acide Stoffe anwendbar, deren Amidomethylierung mit einem anderen Verfahren im Abschnitt IV beschrieben wird.

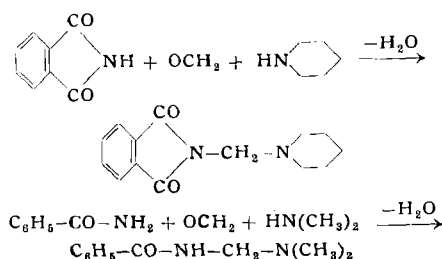
IV. Amidomethylierung mit N-Dialkylaminomethyl-carbonamiden und deren quartären Salzen

Der glatte Verlauf der Amidomethylierungsreaktionen mit N-Hydroxymethyl-amiden in saurem Medium wurde im Vorstehenden als elektrophile Substitutionsreaktion gedeutet, in der mesomere Amidomethyl-carbenium-Ionen vom Typ X, die ihrerseits aus Oxonium-Ionen IX hervorgehen, eine entscheidende Rolle spielen.

Erfahrungen der letzten Jahre haben gelehrt, daß quartäre Ammoniumsalze als hervorragende Alkylierungsmittel für H-acide Substanzen verwendet werden können, wenn der zu übertragende Alkyl-Rest als Carbenium-Ion mesomeriestabilisiert ist³²⁾. Demnach sollten H-acide Verbindungen, wie wir sie vorzugsweise in der aliphatischen Reihe finden, amidomethylierbar sein mit Hilfe solcher quartärer Ammoniumsalze, die einen Amidomethyl-Rest enthalten. Diese Vermutung wurde bestätigt³³⁾. Die quartären Ammoniumsalze lassen sich leicht aus Methyljodid und N-Dialkylaminomethyl-amiden darstellen.

a) N-Dialkylaminomethyl-amide

Nachdem F. Sachs⁴⁾ die Darstellung des N-Piperidino-methyl-phthalimids durch Kondensation von Phthalimid mit Formaldehyd und Piperidin beschrieben hatte, also durch eine Kondensation, die im Prinzip einer Mannich-Reaktion gleichkommt, erhielt A. Einhorn^{7, 8)} die entspr. Dialkylaminomethyl-Derivate primärer Säureamide. Einige weitere Vertreter dieser Verbindungsklasse sind hinzugekommen; genannt seien nur die Derivate von Phthalimid^{4, 34, 35)}, Succinimid^{34, 36)}, Acetamid, Benzamid^{7, 37)}, Harnstoff⁸⁾ und Benzolsulfonamid³⁸⁾. Als Amin-Komponente wurden meistens Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin oder Morpholin verwendet, z. B.:



b) Amidomethylierung mit quartären Salzen von N-Dialkylaminomethyl-phthalimiden an H-aciden Verbindungen

Das aus N-Dimethylaminomethyl-phthalimid und Methyljodid leicht erhältliche Phthalimidomethyl-trimethylammoniumjodid (XIV)^{34, 35)} enthält ein Kation, das nach Abspaltung von Trimethylamin dasselbe mesomere Phthalimidomethylcarbenium-Ion (X) hinterläßt, welches in der

³²⁾ H. Hellmann, diese Ztschr. 65, 473 [1953].

³³⁾ H. Hellmann, I. Löschmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 87, 1690 [1954].

³⁴⁾ H. Hellmann u. I. Löschmann, ebenda 87, 1684 [1954].

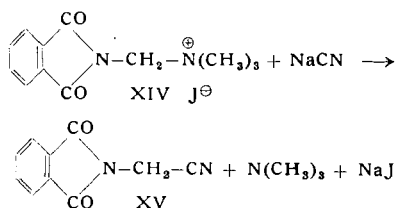
³⁵⁾ R. O. Atkinson, J. chem. Soc. [London] 1954, 1329.

³⁶⁾ J. R. Feldman u. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 7, 31 [1942].

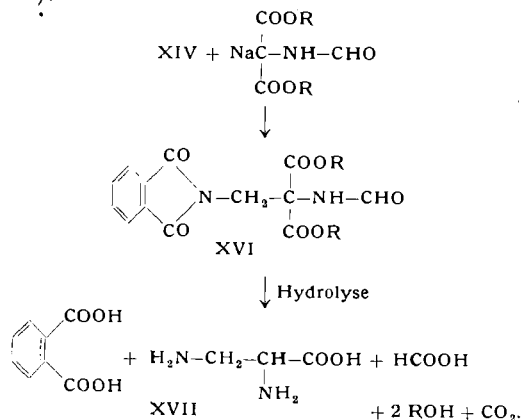
³⁷⁾ H. Hellmann u. G. Haas, Chem. Ber. 90, 50 [1957].

³⁸⁾ W. J. Weaver, J. K. Simons u. W. E. Baldwin, J. Amer. chem. Soc. 66, 222 [1944].

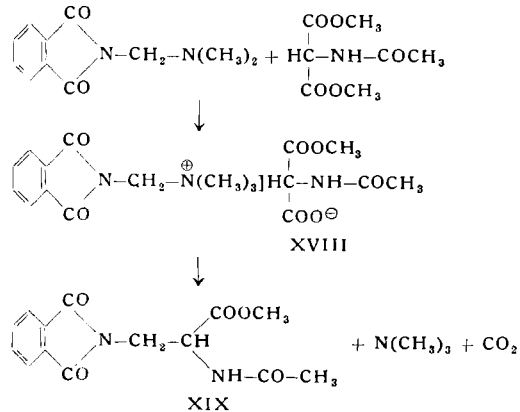
Diskussion des Phthalimidomethylierungsverfahrens von *Tscherniac* erwähnt wurde. Da dieses Ion hier jedoch aus einem ganz anders gearteten Reaktionsknäuel in einem Milieu gebildet wird, in dem ihm vorgeformte oder potentielle Anionen H-acider Verbindungen als Reaktionspartner zur Verfügung stehen, ist es verständlich, daß durch diese Kondensation ein anderer Kreis von Amidomethylierungsprodukten zugänglich wird als durch das *Tscherniac*sche Verfahren. So führt die Umsetzung des quartären Salzes XIV mit Natriumcyanid in Dimethylformamid in lebhafter Reaktion zu Phthalimidoacetonnitril^{33, 35} (XV):



Während bei der Kondensation von XIV mit Natriummalonester nur in mäßiger Ausbeute disubstituiertes Produkt erhalten wurde³³), verläuft die Umsetzung mit Formaminomalonester glatt. Totalhydrolyse des resultierenden Phthalimidomethyl-formaminomalonesters (XVI) ergab α,β -Diamino-propionsäure (XVII) in 85% Gesamtausbeute³³):



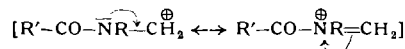
Neben diesen Phthalimidomethylierungen am C-Atom wurden auch solche am Stickstoff beschrieben. Die Umsetzungen mit Carbazol-kalium bzw. Phthalimid-kalium führen zum N-Phthalimidomethyl-carbazol bzw. Diphtalimido-methan³³):



Phthalimidomethylierungen dieser Art können auch eintreten, wenn sich das Phthalimidomethyl-trimethyl-ammoniumion erst intermediär im Reaktionsknäuel bildet. Setzt man z. B. Dimethylaminomethyl-phthalimid mit Acetaminomalonsäure-dimethylester in siedendem Xylol um, so entweichen Trimethylamin und Kohlendioxyd, und als Kondensationsprodukt entsteht β -Phthalimido-

α -acetamino-propionsäureester (XIX)³⁰). Das Reaktionsgeschehen kann zwanglos durch die Annahme gedeutet werden, daß sich Dimethylaminomethyl-phthalimid und Malonester zuerst zum Phthalimidomethyl-trimethyl-ammoniumsalz des Acetaminomalonsäure-halbesters (XVIII) umsetzen, womit das zur Phthalimidomethylierung befähigte quartäre Ammonium-Ion geschaffen wäre, welches unter Trimethylamin-Eliminierung mit dem Malonsäurehalbesters-anion, bzw. nach dessen Decarboxylierung, mit dem entspr. Carbanion kondensieren kann. Dieser Variante wird nur selten präparative Bedeutung zukommen.

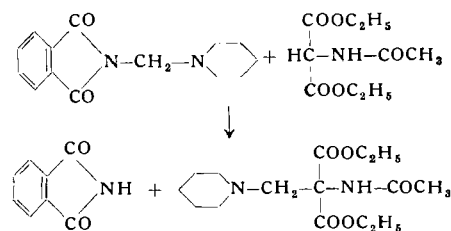
Die drei beschriebenen Methoden der Amidomethylierung stellen Substitutionsreaktionen dar, bei denen die Mesomeriestabilisierung des Acylaminomethyl-carbenium-Restes (IV) offensichtlich eine erhebliche Rolle spielt.



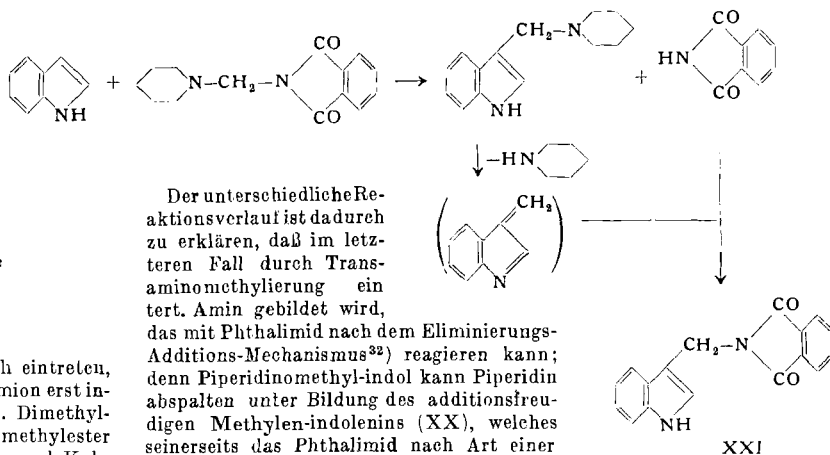
Ein ganz andersartiger Reaktionstyp liegt bei den Kondensationen der tertiären Amine vor, welche einen Amidomethyl-Rest enthalten.

c) Transaminomethylierungen kondensationsunfähiger N-Dialkylaminomethyl-carbonamide (Scheinbare Amidomethylierung)

Versucht man Kondensationen mit Dialkylaminomethyl-phthalimiden selbst (also nicht mit ihren quartären Salzen) zu erreichen, bei denen die am Schluß des Abschnittes IVb beschriebene, intermediäre Bildung quartärer Ammonium-Ionen unmöglich oder benachteiligt ist, weil der Kondensationspartner kein Ester ist bzw. keine solche Ester-Gruppe enthält, die sich leicht mit dem tert. Amin umsetzen könnte, so beobachtet man die Erscheinung der Transaminomethylierung, d. h. einen Austausch der Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein reaktionsfähiges H-Atom des Kondensationspartners. Dies ist der Fall, wenn man im oben zitierten Beispiel das Dimethylaminomethyl-phthalimid durch Piperidinomethyl-phthalimid ersetzt und an Stelle des Acylaminomalonsäure-dimethylesters den entspr. Diäthylester verwendet. Die isolierbaren Reaktionsprodukte sind Phthalimid und Piperidinomethyl-acylaminomalonester³³):



Mit dem Austausch der Piperidinomethyl-Gruppe kommt hier das Reaktionsgeschehen zum Stillstand. Dagegen schließt sich bei der Umsetzung desselben Piperidinomethyl-phthalimids mit Indol an die Transaminomethylierung eine Kondensation zum N-Sketyl-phthalimid (XXI) an³³), so daß bei Außerachtlassung des Reaktionsverlaufes eine Amidomethylierung durch Piperidinomethyl-phthalimid vorgetäuscht wird:



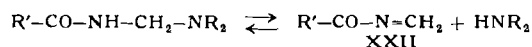
Der unterschiedliche Reaktionsverlauf ist dadurch zu erklären, daß im letzteren Fall durch Transaminomethylierung ein tert. Amin gebildet wird, das mit Phthalimid nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus³²) reagieren kann; denn Piperidinomethyl-indol kann Piperidin abspalten unter Bildung des additionsfreien Methylen-indolenins (XX), welches seinerseits das Phthalimid nach Art einer

³³) H. Hellmann, unveröffentl.

Michael-Addition aufnehmen kann. Dieser Mechanismus ist dem Piperidinomethyl-acylaminomalonester versperrt. Für den Praktiker wichtiger sind die im folgenden Abschnitt beschriebenen Umsetzungen.

d) Amidomethylierungen mit N-Dialkylaminomethyl-carbonamiden

Für Kondensationsreaktionen nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus sind auch die Dialkylaminomethyl-Derivate der prim. Säureamide geeignet, denn diese Verbindungen besitzen am Amid-Stickstoff noch ein H-Atom, das der Molekel die Abspaltung von sek. Amin unter Bildung eines additionsfähigen Methylenamids (XXII) gestattet:

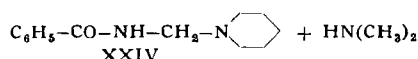
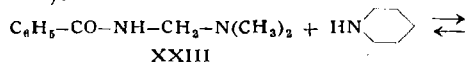


Die Kondensation von N-Dialkylaminomethyl-benzamiden mit H-aciden Substanzen erlaubt eine große Anzahl von Benzamidomethylierungen, die nach dem *Tscherniac-Einhorn*schen Verfahren unmöglich sind. Dadurch ließen sich viele, sonst noch nur nach der von *H. Böhme* beschriebenen Umsetzung von N-Halogenmethylcarbonamiden mit den Natrium-Verbindungen H-acider Substanzen zugängliche Verbindungen einfach darstellen.

Die Amin-Eliminierung ist, wie oben angedeutet, eine Gleichgewichtsreaktion, und Kondensationen mit H-aciden Stoffen sollten umso leichter vonstatten gehen, je schneller das gebildete Amin, als unerwünschte Konkurrenz, aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Tatsächlich reagieren die Dialkylaminomethyl-benzamide umso besser, je niedriger der Siedepunkt des bei der Kondensation entweichenden sek. Amins ist. Steigerung der Temperatur begünstigt die Amin-Eliminierung, aber auch Zerfall der Kondensationsprodukte (rückläufige Michael-Addition). Für die meisten Kondensationsversuche wurde Toluol als Lösungsmittel gewählt, dessen Siedetemperatur sich in Bezug auf Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute als günstig erwies.

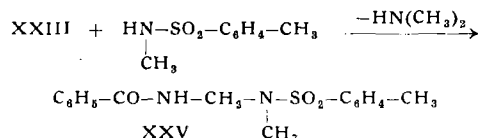
1. An Aminen und Amiden

Zum Beweise des oben skizzierten Gleichgewichtes können Amin-Austauschversuche herangezogen werden, in welchen Dimethylaminomethyl-benzamid (XXIII) mit einem geringen Überschuß an Piperidin bzw. Tetrahydrochinolin in Toluol unter Durchleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt wurde. Die Entwicklung des freiwerdenden Dimethylamins und damit der Reaktionsverlauf ist durch Titration vorgelegter Salzsäure kontrollierbar. An Stelle des entweichenden, leichtflüchtigen Dimethylamins wird Piperidin bzw. Tetrahydrochinolin von dem intermediär auftretenden Methylenamid addiert zum Piperidino-methyl-benzamid (XXIV) bzw. Tetrahydro-chinolinomethyl-benzamid³⁷⁾:



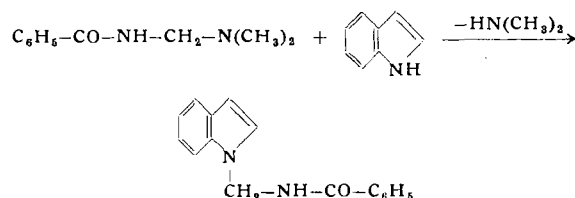
Der Amin-Austausch verläuft innerhalb einiger Stunden nahezu quantitativ.

Unter Zusatz geringer Mengen gepulverten Natriumhydroxyds, sonst jedoch völlig gleichen Bedingungen, wurde N-Dimethylaminomethyl-benzamid (XXIII) mit den offenkettigen und cyclischen Amiden Benzolsulfonamid, N-Methyl-p-toluolsulfonamid, Phthalimid und Isatin zur Reaktion gebracht, wobei die unsymmetrischen Methylenamide N-Benzoylaminomethyl-benzolsulfonamid, N-Benzoylaminomethyl-N-methyl-p-toluol-sulfonamid (XXV), N-Benzoylaminomethyl-phthalimid und N-Benzoylaminomethyl-isatin in Ausbeuten zwischen 70 und 85 % entstanden³⁸⁾:



Es sei daran erinnert, daß unsymmetrische Methylenamide unter Umständen auch mit Hilfe von Hydroxymethyl-amiden in saurer Lösung dargestellt werden können (vgl. S. 465), wobei der Bildung jedoch ein anderer Mechanismus zugrunde liegt.

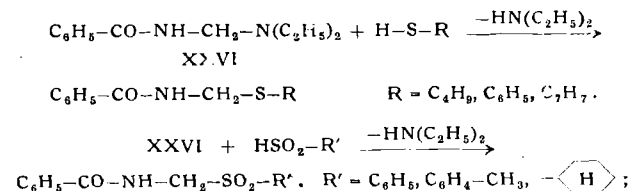
Auch Indol und seine Derivate, welche für eine Acylaminomethylierung nach dem *Tscherniac-Einhorn*schen Verfahren wegen ihrer Empfindlichkeit gegen starke Säuren nicht in Betracht kommen, werden durch Kochen mit Dialkylaminomethyl-benzamiden in Toluol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumhydroxyds am Stickstoff acylaminomethyliert⁴⁰⁾, während die entspr. Umsetzung mit



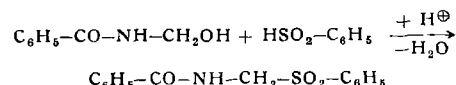
Dialkylamino-methylphthalimiden zum 3-Phthalimidomethyl-indol führt (aber hier auf dem Wege einer Transaminomethylierung und anschließender Skatylisierung des Phthalimids durch das primär gebildete 3-Piperidinomethyl-indol, vgl. S. 468).

2. An Mercaptanen und Sulfinsäuren

Schwefel-Alkylierungen an Sulfiden, Mercaptanen, Thioamiden, Sulfonaten und Sulfiten mit Hilfe kondensationsfähiger tert. Amine sind mehrfach beschrieben worden. Es überrascht daher nicht, daß die Umsetzungen der Dialkylaminomethyl-Derivate von primären Carbonamiden mit Mercaptanen und Sulfinsäuren glatt zu Amidomethyl-sulfiden bzw. Amidomethylsulfonen führen⁴¹⁾.



Da *E. Knoevenagel*⁴²⁾ schon Carbon- und Sulfonamide mit Formaldehyd-Bisulfit zu Acylamino- bzw. Sulfonamidomethansulfonsäuren umgesetzt hatte, konnte man vermuten, daß die Amidomethyl-sulfone auch nach dem *Tscherniac-Einhorn*schen Verfahren aus N-Hydroxymethyl-amiden und Sulfinsäuren darstellbar sein würden. In der Tat entsteht aus Natrium-benzolsulfonat und Methylol-benzamid unter der Einwirkung von konz. Salzsäure Benzaminomethyl-phenylsulfon⁴³⁾:



Die Ausbeuten sind bei dieser sauren Kondensation aber schlechter.

³⁸⁾ H. Hellmann u. G. Haas, Chem. Ber. 90, 53 [1957].

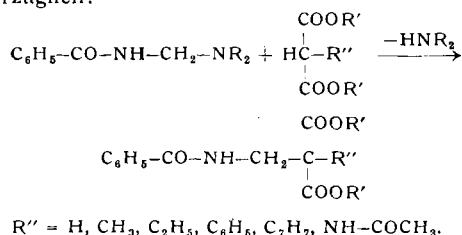
⁴¹⁾ H. Hellmann u. G. Haas, ebenda 90, 444 [1957].

⁴²⁾ E. Knoevenagel u. H. Lebach, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 4094 [1904].

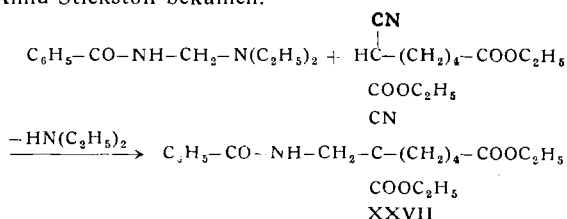
⁴³⁾ H. Hellmann u. G. Haas, unveröffentl.

3. An CH-aciden Verbindungen

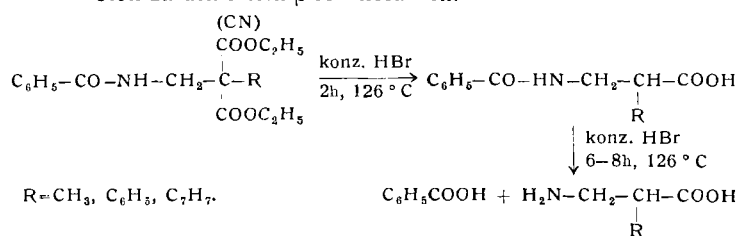
Von besonderem präparativen Interesse sind die Kondensationen von Dialkylaminomethyl-carbonamiden mit CH-aciden Verbindungen⁴⁴⁾. Das Ergebnis ist stark von der Natur der CH-aciden Kondensationspartner abhängig. Unsubstituierte sowie monosubstituierte Malonester eignen sich vorzüglich:



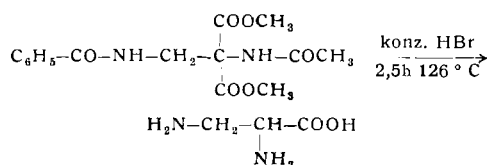
Ebenso günstige Ergebnisse werden mit substituierten Cyanessigestern erzielt. Dies ist insofern von Bedeutung, als entspr. Amidomethylierungen von Cyanessigestern nach *Tscherniac* und *Einhorn* durch Kondensation mit Methylol-amiden in schwefelsaurer Lösung nicht zu erhalten sind. So führt die Umsetzung von Diäthylaminomethyl-benzamid mit α -Cyan-pimelinsäure-diäthylester ganz glatt zu dem von *English* und *Clapp*²⁶⁾ angestrebten Benzoylaminomethyl-Derivat mit Haftstelle am Kohlenstoff-Atom (XXVII), während die US-Autoren bei dem *Tscherniac-Einhorn*-schen Verfahren (s. S. 466) eine Umwandlung der Nitril-Gruppe in das Amid und nachfolgende Acylaminomethylierung am Amid-Stickstoff bekamen.



Die amidomethylierten Malonsäure- und Cyanessigsäure-ester sind günstige Zwischenprodukte für die Darstellung von β -Aminosäuren und β -Acylaminosäuren⁴⁴⁾. Zweistündiges Kochen mit konz. Bromwasserstoffsäure bewirkt Verseifung der Ester-Gruppen und Decarboxylierung zu den β -Acyl-aminocarbonsäuren, Fortsetzung der Hydrolyse führt nach etwa 5 h unter Abspaltung des Acyl-Restes am Stickstoff zu den freien β -Aminosäuren.



Beim Benzamidomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester ergibt die gleiche Hydrolyse schon nach $2\frac{1}{2}$ h α, β -Diamino-propionsäure, welche so leicht in einer Gesamtausbeute von 85% dargestellt werden kann.



Im Abschnitt IVb wurde eine ebenso ergiebige Synthese dieser Diaminosäure durch Kondensation von Dimethylaminomethyl-phthalimid-jodmethylat mit Natrium-acet-

amino-malonester beschrieben. Die hier angegebene Darstellungsweise ist jedoch einfacher.

Auch Acetessigester und Nitroalkane lassen sich mit Hilfe der Dialkylaminomethyl-carbonamide amidomethylieren, allerdings nicht ganz so leicht⁴⁴⁾. Kondensationsversuche mit β -Diketonen, Sulfonen, Benzylcyanid und Cyclohexanon waren bisher noch nicht befriedigend.

V. Zusammenfassung und Ausblick

Für den Ersatz eines Wasserstoff-Atoms durch die Amidomethyl-Gruppe stehen vier Methoden zur Verfügung.

1. Die Kondensation mit N-Hydroxymethyl-carbonamiden in saurem Medium, deren Anwendungsbereich sich in erster Linie auf die aromatischen Verbindungen erstreckt.

2. Die Kondensation mit N-Halogenmethyl-amiden unter Verwendung von Aluminiumchlorid als Kondensationsmittel nach Friedel-Crafts zur Amidomethylierung von Aromaten (dem oben genannten Verfahren ist hier jedoch der Vorzug zu geben), sowie die Umsetzung mit H-aciden Verbindungen, wie sie in großer Zahl vornehmlich in der aliphatischen Reihe vorkommen, in Gegenwart äquimolekularer Mengen basischer Kondensationsmittel.

3. Die Kondensation mit den quartären Salzen von N-Dialkylaminomethyl-phthalimid, welche etwa den gleichen Bereich H-acider Verbindungen erfaßt, wie unter 2. angegeben, und unter gleichartigen Bedingungen ausgeführt wird.

4. Die Kondensation mit den N-Dialkylaminomethyl-Derivaten von prim. Carbonamiden, welche mit Vorteil zur Amidomethylierung H-acider Verbindungen in Gegenwart katalytischer Mengen basischer Kondensationsmittel herangezogen wird.

Die unter 1.-3. angeführten Kondensationen sind Substitutionsreaktionen, bei welchen die Mesomeriestabilisierung des Amidomethyl-carbenium-Ions offensichtlich eine wesentliche Rolle spielt, während für die unter 4. genannte ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus anzunehmen ist.

Zur Amidomethylierung durch Kondensation mit Formaledehyd und Säureamid im Eintopfverfahren sind erst wenige Beispiele bekannt. Auch die Abgrenzung bzw. Überschneidung der Anwendungsbereiche der einzelnen Verfahren ist noch nicht vollständig erforscht. Bemühungen um Verbesserungen der Amidomethylierungsverfahren als Vorstufe zur Darstellung primärer Amine müssen in erster Linie auf Derivate von solchen Amiden gerichtet sein, deren Acyl-Rest aus dem Amidomethylierungsprodukt leicht abgespalten werden kann, denn die bisher vorzugsweise verwendeten Amide geben ihren Acyl-Rest nach der Kondensation zumeist erst unter recht drastischen hydrolytischen Bedingungen frei. Arbeiten in dieser Richtung sind im Laboratorium des Verfassers im Gange.

VI. Arbeitsvorschriften

Zu IIa: *N-Hydroxymethyl-benzamid*⁷⁾: 70 g Benzamid werden mit einer Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 70 cm³ Wasser und 45 g einer 40proz. Formaldehyd-Lösung gelinde erwärmt, bis klare Lösung eintritt. Beim Abkühlen setzt Kristallisation ein. Nach 24 h hat sich die Hauptmenge des Methylol-benzamids abgeschieden. Den Rest gewinnt man durch vorsichtiges Eindunsten. Nach Umkristallisieren aus stark verd. Alkohol liegt der Fp bei 104–106°C. Ausbeute: praktisch quantitativ.

*N-Hydroxymethyl-phthalimid*³⁾ wird am einfachsten durch Auflösen von Phthalimid in Formalin gewonnen. Fp 141–142°C.

1,4-Di(hydroxymethyl)-2,5-dioxopiperazin²⁹⁾: 10 g pulverisiertes Dioxopiperazin werden auf dem Wasserbad in 60 g neutralisierter 40proz. Formaldehyd-Lösung aufgelöst. Nach 24 h im Eisschrank

⁴⁴⁾ H. Hellmann u. G. Haas, Chem. Ber. (im Druck).

wird das Methylolamid abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Fp 178 °C. Ausbeute: 90 % d.Th.

Zu IIb: *Benzamidomethylierung von p-Nitrophenol mit N-Hydroxymethyl-benzamid und konz. Schwefelsäure*⁷⁾. Die Lösung von 14 g (0,1 Mol) p-Nitrophenol in 50 g konz. Schwefelsäure wird unter guter Kühlung mit 15 g (0,1 Mol) gepulvertem Methylolbenzamid versetzt. Beim Verreiben tritt vollständige Auflösung ein. Nach 2 Tagen wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, wobei sich das o-Benzamidomethyl-p-nitrophenol kristallisiert abscheidet. Nach Absaugen und Auswaschen mit Wasser wird aus Aceton umkristallisiert. Fp 217–218 °C. Ausbeute: 90 % d.Th.

Einstündiges Erhitzen der Komponenten mit Zinkchlorid auf 140 ° oder Verwendung alkoholischer Salzsäure als Kondensationsmittel ergibt in diesem Falle schlechtere Ausbeuten.

Die entsprechende Phthalimidomethylierung von o-Nitrophenol mit N-Hydroxymethyl-phthalimid und konz. Schwefelsäure ergibt das Kondensationsprodukt in 95proz. Ausbeute¹⁰⁾.

Die Abspaltung des Benzoyl-Restes aus dem Kondensationsprodukt zur Gewinnung des prim. Amins ist durch 12 h Kochen mit alkoholischer Salzsäure oder einfacher, ohne Isolierung des Kondensationsproduktes, durch Kochen des Reaktionsgemisches nach vorheriger Verdünnung mit Wasser möglich.

*Benzamidomethylierung von β-Naphthol mit N-Hydroxymethylbenzamid und alkoholischer Salzsäure*⁷⁾. Das Gemisch von 4,3 g (0,03 Mol) β-Naphthol und 4,5 g (0,03 Mol) N-Hydroxymethylbenzamid wird in Alkohol gelöst und mit 2 cm³ konz. Salzsäure versetzt. Innerhalb 2 h scheidet sich die Hauptmenge des Kondensationsproduktes ab. Den Rest gewinnt man durch Eindampfen im Vakuum. Umkristallisieren aus Essigester. Fp 186 °C. Ausbeute: quantitativ.

Zu IIc: *Benzamidomethylierung von Dibenzoylmethan mit N-Hydroxymethylbenzamid und konz. Schwefelsäure*¹⁹⁾. 3 g (0,02 Mol) Methylolbenzamid werden in kleinen Portionen in eine eisgekühlte Lösung von 4,5 g (0,02 Mol) Dibenzoylmethan in 20 cm³ konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach vollständiger Auflösung bleibt das Gemisch 40 h bei Raumtemperatur stehen. Darauf wird auf Eis ausgegossen, das ausgefallene Kondensationsprodukt abgesaugt, mehrfach mit kaltem Wasser gewaschen und aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Fp 158–160 °C. Ausbeute: 60 % d.Th.

Zu IIIa: *1,4-Di(chlormethyl)-3,5-dioxopiperazin*²⁹⁾. 6 g Phosphor-pentachlorid, 5 g Tetrachlorkohlenstoff und 5 g Acetylchlorid werden im Mörser verrieben und dann portionsweise mit 2 g Di(hydroxymethyl)-dioxopiperazin (vgl. IIa) versetzt, wobei Erwärmung, HCl-Entwicklung und Abscheidung des Reaktionsproduktes eintritt. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wird zur Vervollständigung der Kristallisation auf –15 °C abgekühlt und dann filtriert. Umkristallisieren aus Chloroform. Fp 162 °C (Zers.), mit Sinterung ab 140 °C. Ausbeute: 91 % d.Th.

Zu IIIb: *Amidomethylierung von β-Naphthol mit Di(chlormethyl)-dioxopiperazin*²⁹⁾. 1 g (0,005 Mol) Di(chlormethyl)-dioxopiperazin und 1,4 g (0,01 Mol) β-Naphthol werden in 6 cm³ Benzol am Rückfluß gekocht, bis die HCl-Entwicklung nach etwa 1 h aufhört. Ein Teil des Produktes kristallisiert schon während der Reaktion aus, der Rest nach dem Abkühlen. Nach dem Absaugen wird mit Alkohol und Äther gewaschen. Fp 285–286 °C. Ausbeute 89 % d. Th.

Zu IVa: *N-Dimethylaminomethyl-phthalimid*³⁴⁾. 14,7 g (0,1 Mol) Phthalimid werden in 10 cm³ Äthanol suspendiert, mit 8,25 cm³ (0,11 Mol) einer 40proz. Formaldehyd-Lösung und 15 cm³ (0,1 Mol) einer 33proz. Dimethylamin-Lösung versetzt und dann bis zur klaren Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 1–4-tägigem Stehenlassen des offenen Kolbens bei Zimmertemperatur scheiden sich zentimeterlange, zu Büscheln vereinigte dicke Balken von Dimethylaminomethyl-phthalimid zusammen mit feinen Nadeln von Methylol-phthalimid ab. Das Kristallisat wird nach Absaugen und Trocknen mehrfach mit Petroläther ausgekocht. Beim Erkalten der Petrolätherextrakte scheiden sich lange dicke Nadeln des Dimethylaminomethyl-phthalimids ab. Fp 77–78 °C. Ausbeute 42 % d.Th.

Das petroläther-unlösliche Methylol-phthalimid fällt zu 38 % an.

Zuweilen scheidet sich das an seiner derben Kristallform kenntliche Dimethylaminomethyl-phthalimid eher ab als das Hydroxymethyl-phthalimid, wodurch sich die Isolierung der Base vereinfacht.

*N-Diäthylaminomethylbenzamid*³⁷⁾. 12,1 g (0,1 Mol) Benzamid werden mit 20 cm³ Wasser, 7,3 g (0,1 Mol) Diäthylamin und 7,5 g

(0,1 Mol) 40proz. Formaldehyd-Lösung bis zur Auflösung des Benzamids gelinde erwärmt. Nach 1 h Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Wasser im Vakuum auf einem Wasserbad abdestilliert, dessen Temperatur im Laufe einer halben Stunde von 30 °C auf 100 °C gesteigert wird. Das zurückbleibende Diäthylaminomethylbenzamid ist meistens zuerst ölig, erstarrt aber bald nach Anreiben. Reinigung durch Umfällen aus Benzol mit Petroläther, wobei es zunächst wieder als bald erstarrendes Öl anfällt. Fp 62–64 °C. Ausbeute: 73 % d.Th.

N-Dimethylaminomethylbenzamid ist ähnlich mit gleich guter Ausbeute darstellbar. Fp 57–59 °C.

Zu IVb: *Phthalimidomethylierung von Cyanid mit N-Dimeethylaminomethyl-phthalimid-jodmethylat*^{38, 35)}. — *Jodmethylat von N-Dimethylaminomethyl-phthalimid* (XIV): 2 g (0,01 Mol) Dimethylaminomethyl-phthalimid werden in 6 cm³ absol. Alkohol heiß gelöst und tropfenweise mit 0,7 cm³ (0,01 Mol) Methyljodid versetzt. Nach 1 min zeigt sich spontane Kristallisation. Nach dem Absaugen wird das Kristallisat mit Alkohol ausgekocht, in welchem das Jodmethylat unlöslich ist. Fp 225–227 °C (Zers.). Ausbeute: 73 % d. Th.

Umsetzung des Jodmethylats XIV mit Natriumcyanid zum Phthalimido-acetonitril. 3,46 g (0,01 Mol) Jodmethylat und 0,5 g (0,01 Mol) Natriumcyanid werden in 25 cm³ Dimethylformamid, das sich auch bei Kondensationen von quartären Salzen anderer Mannich-Basen als Lösungsmittel vorzüglich bewährt hat, zum Sieden erhitzt, bis die lebhaft entwickelte Trimethylamin nach 3–4 h nachläßt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrührt, worauf sich Phthalimido-acetonitril abscheidet. Umkristallisieren aus Wasser. Fp 123 °C. Ausbeute: 76 % d.Th.

Zu IVd₁: *N-Benzamidomethylierung von Indol mit N-Dimethylaminomethylbenzamid*⁴⁰⁾. 17,8 g (0,1 Mol) N-Dimethylaminomethylbenzamid, 23,4 g (0,2 Mol) Indol und 0,01 g gepulvertes Natriumhydroxyd werden in 500 cm³ absol. Toluol unter Durchleiten eines schwachen Stickstoff-Stromes 7 h gekocht. Dann läßt sich eine etwa 80proz. Dimethylamin-Entwicklung durch Titration vorgelegter Salzsäure feststellen. Das Reaktionsprodukt kristallisiert nach dem Erkalten zum größten Teil aus; eine weitere Menge erhält man nach Einengen auf 100 cm³ und Versetzen mit 200 cm³ Petroläther. Das Rohprodukt wird aus Xylol umkristallisiert, wobei von dem zuerst sich abscheidenden Methylen-bisbenzamid noch warm abgesaugt werden muß. Durch dreimaliges Auswaschen mit 150 cm³ 20proz. Essigsäure kann restliches Methylen-bisbenzamid entfernt werden. Nochmals Umkristallisieren aus Toluol. Fp 130–131 °C. Ausbeute: 57 % d.Th.

Zu IVd₂: *S-Benzamidomethylierung von Butylmercaptopan mit N-Dimethylaminomethylbenzamid*⁴¹⁾. 0,9 g (0,01 Mol) Butylmercaptopan, 1,8 g (0,01 Mol) N-Dimethylaminomethylbenzamid und 0,01 g gepulvertes Natriumhydroxyd werden in 80 cm³ Benzol unter Stickstoff-Strom zum Sieden erhitzt. Innerhalb von 6 h werden etwa 90 % d.Th. an Dimethylamin entwickelt. Danach werden 60 cm³ Benzol abdestilliert. Bei Zugabe von Petroläther zur eingengten Lösung scheidet sich das Reaktionsprodukt meistens zuerst ölig ab, kristallisiert aber beim Anreiben. Umkristallisieren aus Petroläther. Fp 56 °C. Ausbeute: 85 % d. Th.

Zu IVd₃: *Benzamidomethylierung von Acetaminomalonestern mit N-Dimethylaminomethylbenzamid; Synthese der α,β-Diaminopropionsäure*⁴⁴⁾. 1,8 g (0,01 Mol) N-Dimethylaminomethylbenzamid und 1,9 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester werden mit 0,05 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 30 cm³ Toluol unter Stickstoff-Strom gekocht. In 2–3 h werden etwa 90 % der theoretischen Menge an Dimethylamin entwickelt. Der Benzamidomethyl-acetaminomalonestern, welcher sich zum Teil schon während der Reaktion abscheidet, kristallisiert nach dem Erkalten vollständig aus. Nach dem Absaugen wird zur Entfernung des Natriumhydroxyds mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert. Fp 151 °C. Ausbeute: 87 % d.Th.

Zur Gewinnung der α,β-Diaminopropionsäure werden 2 g Benzoylaminomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester mit 10 cm³ konstant siedender Bromwasserstoffsäure 2½ h zum gelinden Sieden erhitzt. Nach 30 min beginnt die Abscheidung von Benzoesäure im Rückflußkühler. Aus dem erkalteten Reaktionsgemisch wird die auskristallisierte Benzoesäure durch Filtration entfernt und das α,β-Diaminopropionsäure-hydrobromid durch Zusatz von Alkohol ausgefällt. Reinigung durch dreimaliges Umfällen aus wässriger Lösung mit Alkohol. Fp 237 °C (Zers.). Ausbeute: 94 % d. Th.

Eingegangen am 8. April 1957 [A 824]