

HEINRICH HELLMANN und GERHARD HAAS

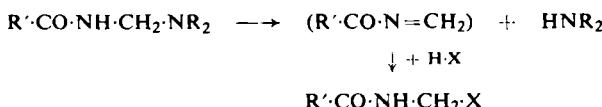
KONDENSATIONEN VON N-DIALKYLAMINOMETHYL-BENZAMIDEN MIT AMINEN UND AMIDEN¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 5. Oktober 1956)

N-Dimethyl- und *N*-Diäthylaminomethyl-benzamid erleiden beim Kochen in überschüssigem Piperidin oder Tetrahydrochinolin einen Aminaustausch. Beim Kochen mit Phthalimid, Benzolsulfonamid, *N*-Methyl-*p*-toluolsulfonamid oder Isatin in inertem Lösungsmittel in Gegenwart geringer Mengen eines basischen Kondensationsmittels substituieren sie in diesen Amiden das am Stickstoff stehende H-Atom durch die Benzoylaminomethyl-Gruppe.

In der II. Mitteilung dieser Reihe²⁾ ist gezeigt worden, daß H-acide Substanzen durch Umsetzung ihrer Alkali-Verbindungen mit den quartären Salzen von *N*-Dialkylaminomethyl-phthalimiden³⁾ phthalimidomethyliert werden können. Für den glatten Verlauf dieser Kondensationsreaktionen wird die Resonanzstabilisierung des Phthalimidomethyl-carbenium-Ions verantwortlich gemacht. In derselben Veröffentlichung wurde dargelegt, daß die den Salzen zugrunde liegenden Dialkylaminomethyl-phthalimide nicht zu direkten Kondensationen mit H-aciden Verbindungen befähigt sind, weil ihnen der Eliminierungs-Additions-Mechanismus⁴⁾ versperrt ist. Sie können lediglich eine Transaminomethylierungsreaktion eingehen, welcher sich bei geeigneten Reaktionspartnern eine Kondensation anschließen kann⁵⁾.

Dagegen sollten *N*-Dialkylaminomethyl-Derivate von primären Säureamiden, wie sie bereits vor fünfzig Jahren von A. EINHORN⁶⁾ dargestellt wurden, zur direkten Kondensation geeignet sein, denn diese besitzen am Amid-Stickstoff noch ein Wasserstoffatom, so daß hier prinzipiell die Abspaltung von sekundärem Amin unter Ausbildung einer additionsfähigen Doppelbindung, welche ihrerseits geeignete Addenden aufnehmen könnte, möglich ist:



Die Möglichkeit zu derartigen Kondensationen wurde am Beispiel der Dialkylaminomethyl-benzamide eingehend untersucht, wobei sich zeigte, daß sie in der Tat als Acylaminomethylierungsmittel geeignet sind. Die Kondensation geht umso besser vonstatten, je niedriger der Siedepunkt des bei der Kondensation entweichenden sek.

1) VI. Mitteil. der Reihe: Über *N*-Mannich-Basen; vgl. V. Mitteil: H. HELLMANN und I. LÖSCHMANN, Chem. Ber. **89**, 594 [1956].

2) H. HELLMANN, I. LÖSCHMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. **87**, 1690 [1954].

3) H. HELLMANN und I. LÖSCHMANN, Chem. Ber. **87**, 1684 [1954].

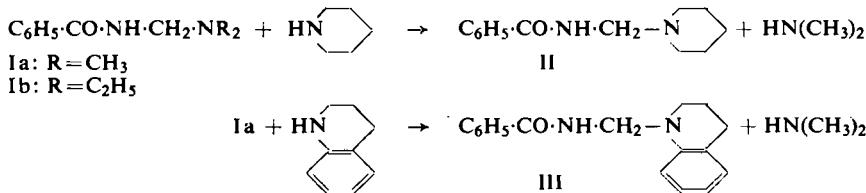
4) H. HELLMANN, Angew. Chem. **65**, 475 [1953].

5) vgl. hierzu auch die Ergebnisse von R. O. ATKINSON, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1329.

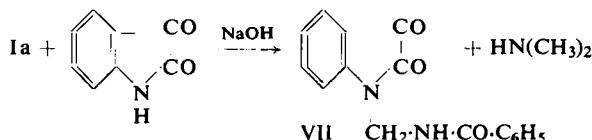
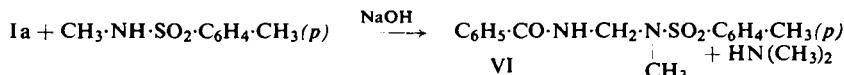
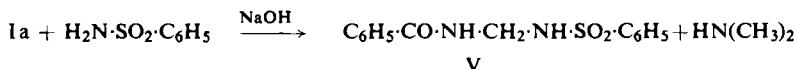
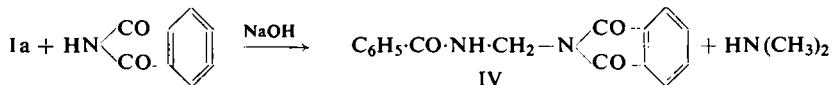
6) A. EINHORN und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **343**, 207 [1905]; **361**, 117 [1908].

Amins liegt. *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid (Ia) reagiert etwas leichter als die entsprechende Diäthylverbindung (Ib) und beide erheblich leichter als das nur wenig brauchbare *N*-Piperidinomethyl-benzamid. Für das bisher unbekannte Amid Ia wird im Versuchsteil eine Darstellungsvorschrift angegeben. Da die Reindarstellung langwierig ist, wurde die von EINHORN⁶⁾ angegebene Darstellungsweise des für Kondensationen ebenfalls recht brauchbaren Amids Ib hinsichtlich der Reaktionsdauer und der Ausbeute verbessert.

In dieser Mitteilung werden Umsetzungen von Dimethyl- bzw. Diäthylaminomethyl-benzamid (Ia bzw. Ib) mit Aminen und Amiden beschrieben, und zwar mit den Aminen Piperidin und Tetrahydrochinolin und den Amiden Phthalimid, Benzolsulfonamid, *N*-Methyl-*p*-toluolsulfonamid und Isatin. So wurde z. B. Ia mit einem geringen Überschuß an Piperidin bzw. Tetrahydrochinolin in Toluol unter Durchleiten von Stickstoff einige Stunden zum Sieden erhitzt, währenddessen die Entwicklung des freiwerdenden Dimethylamins und damit der Reaktionsverlauf durch Rücktitration der vorgelegten Salzsäure kontrolliert wurde. Der Aminaustausch zum *N*-Piperidinomethyl- bzw. *N*-Tetrahydrochinolinomethyl-benzamid (II bzw. III) erfolgte innerhalb von 6 Stdn. mit ca. 90-proz. Ausbeute.



Bei der in gleicher Weise durchgeföhrten Benzoylaminomethylierung der Amide ist ein Zusatz geringer Mengen gepulverten Natriumhydroxyds erforderlich:



Die Ausbeuten sind durchweg recht gut: Sie liegen zwischen 68 und 86%.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *N-Dimethylaminomethyl-benzamid (Ia)*: 60 g (0.5 Mol) *Benzamid* wurden mit 100ccm Wasser, 40g (0.5 Mol) einer 57-proz. *Dimethylamin*-Lösung und 38g (0.5 Mol) 40-proz. *Formaldehyd*-Lösung bis zur Lösung des Benzamids kurz erwärmt. Nach 1 stdg. Stehenlassen wurde die Lösung mit Na_2CO_3 gesättigt, das abgeschiedene Öl abgetrennt und die wässr. Schicht dreimal mit je 100ccm Äther ausgeschüttelt. Öl und Ätherauszüge wurden vereinigt, der größte Teil des Äthers abdestilliert, der Rest bei Unterdruck und der Rückstand dann 10 Min. unter Wasserstrahlpumpenvakuum im siedenden Wasserbad erhitzt. *Ia* erstarrte nach dem Abkühlen und Anreiben mit einem Glasstab zu einem festen Brei (mitunter erfolgte die Kristallisation sehr langsam⁵⁾). Es wurde 2 mal in Benzol gelöst, mit Petroläther wieder ausgefällt, nach dem Erstarren auf Ton abgepreßt und im Exsiccator über Paraffinschnitzeln und P_2O_5 getrocknet.

Die Aufarbeitung des Ansatzes kann auch entsprechend der Vorschrift für die Darstellung von *Ib* erfolgen. Ausb. 64g (72 % d. Th.); Schmp. 57–59° (unscharf).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ (178.2) Ber. C 67.38 H 7.92 N 15.72 Gef. C 67.13 H 8.04 N 15.75

2. *N-Diäthylaminomethyl-benzamid (Ib)*: 12.1g (0.1 Mol) *Benzamid* wurden mit 20ccm Wasser, 7.3g (0.1 Mol) *Diäthylamin* und 7.5g (0.1 Mol) 40-proz. *Formaldehyd*-Lösung bis zur Lösung des Benzamids gelinde erwärmt. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Wasser i. Vak. abdestilliert aus einem Wasserbad, dessen Temperatur im Laufe einer halben Stunde von 30 auf 100° gesteigert wurde. Das zurückgebliebene *Ib* war zunächst ölig und erstarrte bald nach Anreiben mit einem Glasstab. Es wurde zweimal aus Benzol mit Petroläther umgefällt, wobei es jeweils zunächst wieder als bald kristallisierendes Öl anfiel, das schließlich auf Ton abgepreßt wurde. Ausb. 15.2g (73 % d. Th.).

3. *N-Piperidinomethyl-benzamid (II)*: 1.8g (0.01 Mol) *Ia* und 1.2g (0.015 Mol) *Piperidin* wurden in 30ccm Toluol gelöst und unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Das freiwerdende *Dimethylamin* wurde in *n*/10 HCl aufgefangen; nach 6 Stdn. waren 78 % d. Th. übergegangen. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte *II* aus, und zwar vollständig nach Zugabe von 100ccm Petroläther. Ausb. 2.05g (93 % d. Th.). Die Identifizierung erfolgte durch Misch-Schmp. mit authent. Material, das nach A. EINHORN⁶⁾ dargestellt worden war.

4. *N-Tetrahydrochinolinomethyl-benzamid (III)*: Mit 1.8g (0.01 Mol) *Ia* und 1.5g (0.011 Mol) *Tetrahydrochinolin* wurde, wie unter 3. beschrieben, verfahren. Nach 6 Stdn. waren 86 % d. Th. Amin übergegangen. Beim Erkalten sowie nach Zusatz von 100ccm Petroläther fielen 2.35g (88 % d. Th.) *III* aus. Schmp. 129° (nach Umkrist. aus Toluol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (266.3) Ber. C 76.66 H 6.81 N 10.52 Gef. C 76.58 H 6.71 N 10.34

5. *N-Benzoylaminomethyl-phthalimid (IV)*: 1.5g (0.01 Mol) *Phthalimid*, 1.8g *Ia* und 0.01g gepulvertes NaOH wurden in 100ccm Toluol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 24 Stdn. waren 52 % d. Th. Amin übergegangen. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, 2 mal mit 30ccm 2*n* NaOH ausgewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 1.9g (68 % d. Th.); Schmp. 186°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ (280.3) Ber. C 68.56 H 4.32 N 10.00 Gef. C 68.68 H 4.28 N 9.96

6. *N-Benzoylaminomethyl-benzolsulfonamid (V)*: 1.6 g (0.01 Mol) *Benzolsulfonamid*, 1.8g (0.01 Mol) *Ia* und 0.01g gepulvertes NaOH wurden in 30 ccm Toluol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 6 Stdn. waren 92 % d. Th. Amin übergegangen. Nach dem Erkalten

wurden 50ccm Petroläther zugegeben, das ausgefallene Reaktionsprodukt abfiltriert und aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 2.5g (86% d. Th.); Schmp. 160°.

$C_{14}H_{14}O_3N_2S$ (290.3) Ber. C 57.93 H 4.86 N 9.65 S 11.02
Gef. C 58.09 H 4.83 N 9.28 S 10.73

7. *N-Benzoylaminomethyl-N-methyl-p-toluolsulfonamid (VI)*: 1.85g (0.01 Mol) *N-Methyl-p-toluolsulfonamid* und 1.8g (0.01 Mol) *Ia* wurden, wie unter 6. beschrieben, umgesetzt. Ausb. 2.2g (70% d. Th.); Schmp. 129°.

$C_{16}H_{18}O_3N_2S$ (318.3) Ber. C 60.37 H 5.70 N 8.80 S 10.05
Gef. C 60.67 H 5.75 N 9.10 S 10.58

8. *N-Benzoylaminomethyl-isatin (VII)*: 1.8g (0.01 Mol) *Ia* und 1.5g (0.01 Mol) *Isatin* wurden mit 0.01g gepulvertem NaOH in 50ccm Toluol unter Stickstoff 7 Std. gekocht, wobei 76% d. Th. an *Dimethylamin* übergingen. *VII* wurde nach dem Erkalten abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.1g (75% d. Th.); Schmp. 186°.

$C_{16}H_{12}O_3N_2$ (280.3) Ber. C 68.56 H 4.32 N 10.00 Gef. C 68.39 H 4.51 N 10.11

HEINRICH HELLMANN und GERHARD HAAS

N-ACYLAMINOMETHYLIERUNG VON INDOL¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 5. Oktober 1956)

Die Kondensation von *N*-Dialkylaminomethyl-benzamiden mit Indol und Indol-Abkömmlingen führt zu *N*-Benzoylaminomethyl-indolen.

In der VI. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurden Kondensationen von Dimethyl- und Diäthylaminomethyl-benzamid mit Aminen und Amiden beschrieben, welche auf eine Benzoylaminomethylierung am Stickstoffatom der Amine und Amide hinauslaufen. Bei der Suche nach weiteren geeigneten Kondensationspartnern wurde auch das Indol geprüft, weil dieses für eine Acylaminomethylierung mit Hilfe von Methylolamiden in stark saurem Medium nach J. TSCHERNIAC²⁾ wegen seiner Säureempfindlichkeit nicht in Betracht kommt. Der Untersuchung der Kondensation von Dialkylaminomethyl-benzamiden mit Indol kam ferner Interesse zu im Vergleich mit der Umsetzung von Dialkylaminomethyl-phthalimiden und Indol, welche zwar zum 3-Phthalimidomethyl-indol (*N*-Skatyl-phthalimid) führt³⁾, jedoch nicht auf dem Wege einer Phthalimidomethylierung des Indols durch die Dialkylaminomethyl-phthalimide, sondern durch Skatylierung des Phthalimids mit Hilfe des 3-Dialkylaminomethyl-indols, welches seine Entstehung einer primär erfolgten Transaminomethylierungsreaktion verdankt⁴⁾.

¹⁾ VII. Mitteil. der Reihe: Über *N*-Mannich-Basen; vgl. VI. Mitteil: H. HELLMANN und G. HAAS, Chem. Ber. 90, 50 [1957], vorstehend.

²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 134979 [1902]; C. 1902 II, 1084.

³⁾ R. O. ATKINSON, J. chem. Soc. [London] 1954, 1329.

⁴⁾ H. HELLMANN, I. LÖSCHMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. 87, 1690 [1954].