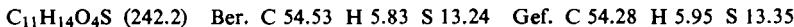


und aus der Mutterlauge farblose Nadelchen, Schmp. 80–81° (aus Benzol/Petroläther).



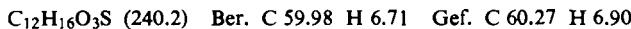
a-Hydroxy-β-p-tolylsulfonyl-propionsäure-methylester: Beide Modifikationen der vorst. Verbindung ergeben mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd dasselbe β-Hydroxysulfon, Ausb. 95% d. Th., Schmp. 84–86° (Rohprodukt). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 88–88.5°.



2-Phenylsulfinyl-cyclohexanol: Aus 537 mg *Thiophenol* in 100 ccm frisch dest. *Cyclohexen* bei 25°. Ausb. 100 mg (9% d. Th.), Schmp. 142–150°, nach mehrfachem Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 156–156.5°.



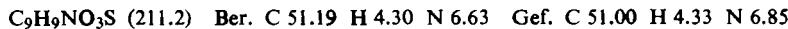
2-Phenylsulfonyl-cyclohexanol: Aus vorst. Verbindung. Farblose Kristalle, Schmp. 110 bis 110.5° (aus Benzol/Petroläther).



a-Hydroxy-β-phenylsulfinyl-propionitril: Aus 284 mg *Thiophenol* in 5 ccm *Acrylnitril* bei 30°. Ausb. 253 mg (50% d. Th.), Schmp. 102–107°, nach mehrfachem Umkristallisieren aus Benzol Schmp. 108–110°, farblose Kristalle.



a-Hydroxy-β-phenylsulfonyl-propionitril: Aus vorst. Verbindung. Ausb. 85% d. Th., Schmp. 107–108° (aus Benzol).



HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER,
HEINZ HERLINGER und EBERHARD WOITUN

Säureamid-Reaktionen, XXIV¹⁾

Umsetzungen von Formamid mit Mannich-Basen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 25. Juni 1960)

Aus Keto-Mannich-Basen und Formamid entstehen β-Formylamino-ketone, die auch bei der Addition von Formamid an α,β-ungesättigte Ketone erhalten werden. *N*-Chlormethyl-phthalimid setzt sich mit Formamid zu *N*-Formyloxymethyl-phthalimid um, Diäthylaminomethyl-*p*-tolyl-sulfid dagegen zu Formylamino-methyl-*p*-tolyl-sulfid.

Bekanntlich sind Mannich-Basen Alkylierungsmittel. Solche mit einem in β-Stellung zum Aminstickstoff stehenden labilen Wasserstoff alkylieren aktive Methylengruppen nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus²⁾.

¹⁾ XXIII. Mitteil.: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, F. MARQUEZ und K. OCKEWITZ, *Chem. Ber.* **93**, 2083 [1960].

²⁾ H. HELLMANN, *Angew. Chem.* **65**, 473 [1953].

Wir haben das Verhalten von Formamid als Reaktionspartner gegenüber Mannich-Basen untersucht und gefunden, daß tertiäre Keto-Mannich-Basen des erwähnten Typs sich mit überschüssigem Formamid zu β -Formylamino-ketonen umsetzen (Tab. 1).

Tab. 1. β -Formylamino-ketone aus Keto-Mannich-Basen und Formamid

Ausgangsverbindung	β -Formylamino-keton	Ausb. (% d. Th.)
4-Diäthylamino-butanon-(2)	4-Formylamino-butanon-(2)	27
1-Dimethylamino-2-methyl-butanon-(3)	1-Formylamino-2-methyl-butanon-(3)	33
β -Dimethylamino-propiophenon	β -Formylamino-propiophenon	14
β -Dimethylamino-propiophenon-hydrochlorid	β -Formylamino-propiophenon	42
β -Dimethylamino- <i>p</i> -methyl-propiophenon-hydrochlorid	β -Formylamino- <i>p</i> -methyl-propiophenon	33
β -Dimethylamino- <i>p</i> -methoxy-propiophenon-hydrochlorid	β -Formylamino- <i>p</i> -methoxy-propiophenon	56
β -Dimethylamino- <i>p</i> -brom-propiophenon-hydrochlorid	β -Formylamino- <i>p</i> -brom-propiophenon	20
[β -Dimethylamino-äthyl]- β -naphthyl-keton-hydrochlorid	[β -Formylamino-äthyl]- β -naphthyl-keton	22
[β -Dimethylamino-äthyl]-[thienyl-(2)]-keton-hydrochlorid	[β -Formylamino-äthyl]-[thienyl-(2)]-keton	52

Wir nehmen an, daß die Umsetzungen nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus verlaufen, d. h., daß sich die eingesetzten Keto-Mannich-Basen in die entsprechenden Vinylketone und Amine zersetzen und sich dann das Formamid — im Falle einer basischen Katalyse in Form seines Natriumsalzes — nach Art einer Michael-Addition an die Vinylgruppe des ungesättigten Ketons anlagert.



Für diesen Reaktionsverlauf sprechen unsere Umsetzungen der entsprechenden α,β -ungesättigten Ketone mit Formamid in Gegenwart von Natrium zu denselben β -Formylamino-ketonen (Tab. 2).

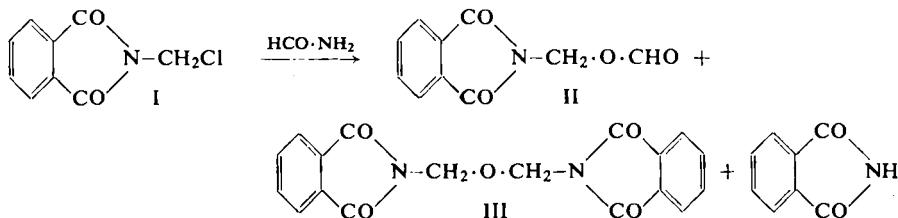
Tab. 2. β -Formylamino-ketone aus Vinylketonen und Formamid

Ausgangsverbindung	β -Formylamino-keton	Ausb. (% d. Th.)
Methyl-vinyl-keton	4-Formylamino-butanon-(2)	38
Methyl-propenyl-keton	4-Formylamino-pentanon-(2)	50
Mesityloxyd	2-Formylamino-2-methyl-pentanon-(4)	18
Vinyl-phenyl-keton	β -Formylamino-propiophenon	32

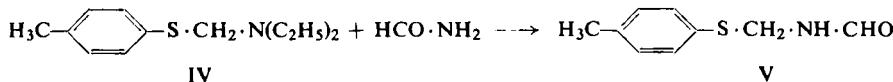
Bei der Umsetzung von Formamid mit Halogenverbindungen entstehen entweder Formylamine oder Formiate. Dabei bilden sich Formylamine bevorzugt aus solchen Halogenverbindungen, die befähigt sind, ein stabiles Carbeniumion auszubilden,

während bei instabilen Carbeniumionen Alkohole bzw. Formiate entstehen³⁻⁶⁾. Danach waren auch bei den Umsetzungen von Formamid mit Verbindungen vom Typ der Mannich-Basen je nach der Stabilität der intermediär auftretenden Carbeniumionen Formylamine oder Formiate zu erwarten. Am Beispiel des *N*-Chlor-methyl-phthalimids (I) und des Diäthylaminomethyl-*p*-tolyl-sulfids (IV) konnten wir dies zeigen.

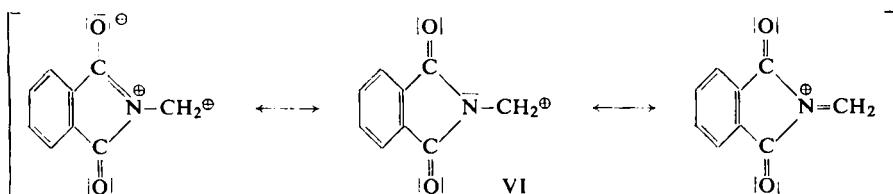
Aus I erhielten wir mit Formamid *N*-Formyloxymethyl-phthalimid (II) und Bis-phthalimidomethyl-äther (III) neben wenig Phthalimid:



und aus IV das Formylaminomethyl-*p*-tolyl-sulfid (V).

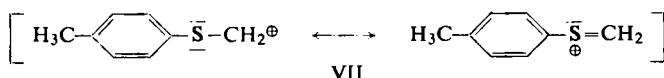


In dem bei der Umsetzung von I intermediär entstehenden Carbeniumion VI ist die Beweglichkeit des freien Elektronenpaars am Amidstickstoff durch den elektronenanziehenden Einfluß der benachbarten CO-Gruppen stark gehemmt. Es liegt mithin ein instabiles Carbeniumion vor.



Die Reaktion mit Formamid führt deshalb über das *N*-Hydroxymethyl-phthalimid zum Formiat II. Aus der Hydroxymethylverbindung entsteht parallel dazu unter Austritt von Wasser der Äther III sowie unter Formaldehydabspaltung eine geringe Menge Phthalimid.

Bei der Umsetzung von IV jedoch kann ein stabiles Carbeniumion (VII) entstehen,



das als solches mit Formamid zum Formylamin V reagiert.

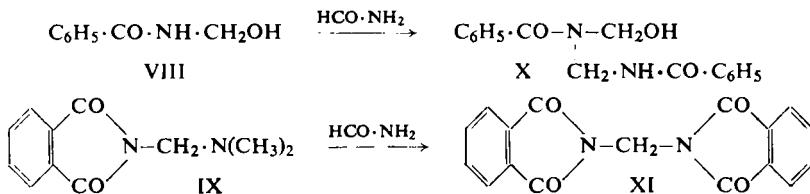
3) H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. THEILIG, Chem. Ber. **87**, 537 [1954].

4) H. BREDERECK, R. GOMPPER und D. BITZER, Chem. Ber. **92**, 1139 [1959].

5) R. GOMPPER und O. CHRISTMANN, Chem. Ber. **92**, 1935 [1959].

6) H. BREDERECK, R. GOMPPER, G. THEILIG und H. G. v. SCHUH, Angew. Chem. **71**, 753 [1959].

Die übrigen von uns untersuchten Mannich-Basen setzten sich mit Formamid nicht um, z. T. zerfielen sie in die Säureamide bzw. Säureimide, im Falle des Hydroxymethyl-benzamids (VIII) und des Dimethylaminomethyl-phthalimids (IX) erfolgte Kondensation zu *N*-Hydroxymethyl-methylen-bisbenzamid (X) bzw. Methylen-bis-phthalimid (XI).



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β-Formylamino-ketone. Allgemeine Darstellungsvorschriften

a) aus *Keto-Mannich-Basen* und *Formamid, basische Katalyse*: Unter einem lebhaften Stickstoffstrom werden Natrium-Stückchen in Formamid eingetragen, danach erhitzt man auf 30°, lässt unter Röhren und Durchleiten von Stickstoff die Mannich-Basen innerhalb von 5 Stdn. zutropfen und hält das Reaktionsgemisch noch weitere 5 Stdn. auf 30°. Nach dem Erkalten wird mit Eisessig angesäuert ($p\text{H}$ 5–6), mit Wasser auf das $1\frac{1}{2}$ fache Volumen verdünnt und 12–15 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und destilliert.

b) aus den *Hydrochloriden der Keto-Mannich-Basen*: Die Lösung bzw. Aufschämmung der Hydrochloride in Formamid lässt man langsam innerhalb von $2\frac{1}{2}$ –3 Stdn. unter Stickstoff und unter Röhren in Formamid bei 150° (Badtemperatur) eintropfen. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 Stde. auf 150° gehalten, nach dem Abkühlen in Wasser gegossen, einmal mit 100 ccm und dreimal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und destilliert.

c) aus *Vinylketonen* und *Formamid*: Natrium-Stückchen werden, wie unter a) beschrieben, in vorgelegtes Formamid eingetragen, danach lässt man das Keton langsam unter Röhren und Durchleiten von Stickstoff der erhitzen Lösung zutropfen. (Wenn die Reaktionsmischung gegen Ende der Umsetzung nicht mehr deutlich alkalisch reagiert, werden nach Abkühlen auf 30–40° unter Stickstoff noch 0.1–0.2 g Natrium zugegeben.) Das Reaktionsgemisch wird noch 2 Stdn. bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gehalten und dann, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet.

4-Formylamino-butanon-(2): nach a): Aus 21.5 g *4-Diäthylamino-butanon-(2)*, 45.0 g *Formamid* und 0.5 g Natrium. Ausb. 4.7 g (27% d. Th.), $\text{Sdp}_{0.06}$ 84–86°, blaßgelbe Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4662.

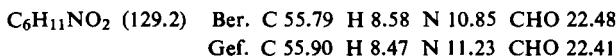
C₅H₉NO₂ (115.1) Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.17 CHO 25.21
Gef. C 52.23 H 7.81 N 12.31 CHO 25.51

nach c): Aus 35.0 g *Methyl-vinyl-keton*, 112.5 g *Formamid* und 0.5 g Natrium nach 4 stdg. Reaktionsdauer bei 90°. Ausb. 22.0 g (38% d. Th.), $\text{Sdp}_{0.07}$ 85.5°, blaßgelbe Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4660.

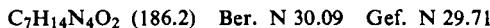
1-Formylamino-2-methyl-butanon-(3): nach a): Aus 28.0 g *1-Dimethylamino-2-methylbutanon-(3)*, 67.5 g *Formamid* und 0.5 g Natrium. Ausb. 9.0 g (33% d. Th.), $\text{Sdp}_{0.2}$ 80–81°, hellgelbe Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4667.

C₆H₁₁NO₂ (129.2) Ber. C 55.79 H 8.58 N 10.85 CHO 22.48
Gef. C 55.77 H 8.63 N 11.36 CHO 21.90

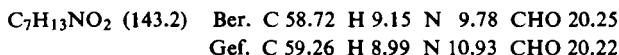
4-Formylamino-pantanone-(2): nach c: Aus 29.0 g *Methyl-propenyl-keton*, 76.5 g *Formamid* und 0.5 g Natrium nach 4 $\frac{1}{2}$ stdg. Reaktionsdauer bei 90°. Das Keton wird innerhalb von 2 Stdn. zugegeben, 5.1 g Ausgangsverbindung werden zurückgewonnen. Ausb. 18.5 g (50% d. Th., bez. auf das umgesetzte Keton), Sdp._{0.006} 100.5–101.5°, gelbe Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4617.



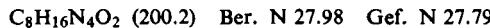
Semicarbazone: Schmp. 186–187° (aus 95-proz. Äthanol).



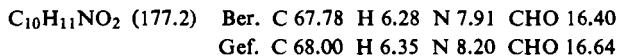
2-Formylamino-2-methyl-pantanone-(4): nach c: Aus 49.0 g *Mesityloxyd*, 112.5 g *Formamid* und 0.5 g Natrium nach 3 stdg. Reaktionsdauer bei 90°. Das Mesityloxyd wird innerhalb von 2 Stdn. zugegeben, danach noch 0.7 g Natrium; 23.5 g Ausgangsverbindung werden zurückgewonnen. Ausb. 6.7 g (18% d. Th., bez. auf das umgesetzte Keton), Sdp._{0.05} 68.5 bis 69°, intensiv gelbe Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4629.



Semicarbazone: Schmp. 170–171° (aus 95-proz. Äthanol).



β -Formylamino-propiophenon: nach a: Aus 25.0 g β -*Dimethylamino-propiophenon*, 67.5 g *Formamid* und 0.5 g Natrium. Ausb. 3.5 g (14% d. Th.), Sdp._{0.008} 145–155°, leicht gelb gefärbter Sirup, der beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallisiert, Schmp. 74–75° (aus Essigester/Petroläther), farblose Schuppen.



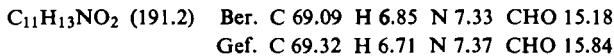
Semicarbazone: Schmp. 208–209° (aus 50-proz. Äthanol).



nach b: Aus 32.0 g β -*Dimethylamino-propiophenon-hydrochlorid*⁷⁾, gelöst in 75 g *Formamid*, und 45 g *Formamid*. Ausb. 11.0 g (42% d. Th.), Sdp._{0.002} 150–155°, Schmp. und Misch-Schmp. 74–75° (aus Essigester/Petroläther).

nach c: Aus 19.8 g *Vinyl-phenyl-keton*⁸⁾, 67.5 g *Formamid* und 0.5 g Natrium nach 3 stdg. Reaktionsdauer bei 90°. Das Keton wird innerhalb einer Stde. zugegeben. Ausb. 8.5 g (32% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 74–75° (aus Essigester/Petroläther).

β -Formylamino-p-methyl-propiophenon: nach b: Aus 22.7 g β -*Dimethylamino-p-methyl-propiophenon-hydrochlorid*⁹⁾, gelöst in 50.0 g *Formamid*, und 45.0 g *Formamid*. Ausb. 7.5 g (33% d. Th.), Sdp._{0.02} 149–153°, Schmp. 75–76° (aus Essigester/Petroläther), farblose Kristalle.



Semicarbazone: Schmp. 215–216° (aus 50-proz. Äthanol).



⁷⁾ C. E. MAXWELL, C. F. H. ALLEN und J. VAN ALLAN, Org. Syntheses Coll. Vol. III, 305 [1955].

⁸⁾ F. F. BLICKE und J. H. BURCKHALTER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 451 [1942].

⁹⁾ E. B. KNOTT, J. chem. Soc. [London] 1947, 1190; F. F. BLICKE und C. E. MAXWELL, J. Amer. chem. Soc. **64**, 431 [1942].

β-Formylamino-p-methoxy-propiophenon: nach b): Aus 24.5 g *β-Dimethylamino-p-methoxy-propiophenon-hydrochlorid*⁹⁾, gelöst in 50.0 g Formamid, und 45.0 g Formamid. Ausb. 11.5 g (56% d. Th.), Sdp. 0.03 163–170°, Schmp. 75–76° (aus Essigester/Petroläther), farblose seidenglänzende Nadeln.

C₁₁H₁₃NO₃ (207.2) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76 CHO 14.01
Gef. C 63.33 H 6.02 N 7.92 CHO 14.33

β-Formylamino-p-brom-propiophenon: nach b): Aus 20.0 g *β-Dimethylamino-p-brom-propiophenon-hydrochlorid*⁹⁾, aufgeschlämmt in 45.0 g Formamid, und 22.5 g Formamid. Ausb. 0.9 g *p-Brom-acetophenon*, Sdp. 0.008 40–60°, Schmp. und Misch-Schmp. 49–50° (Lit.¹⁰⁾: Schmp. 51°.

Ausb. 4.0 g (20% d. Th.) *β-Formylamino-p-brom-propiophenon* (2. Fraktion), Sdp. 0.04 160–170°, Schmp. 99–100° (aus Essigester/Petroläther), gelbe Nadelchen.

C₁₀H₁₀BrNO₂ (256.1) Ber. C 46.90 H 3.94 N 5.47 Gef. C 47.03 H 4.16 N 5.50

[*β-Formylamino-äthyl]-β-naphthyl-keton:* nach b): Aus 26.3 g [*β-Dimethylamino-äthyl]-β-naphthyl-keton-hydrochlorid*⁹⁾, aufgeschlämmt in 50.0 g Formamid, und 45.0 g Formamid. Ausb. 5.0 g (22% d. Th.), Sdp. 0.4 200–205° (Zers.), Schmp. 136–137° (aus Essigester), farblose Kristalle.

C₁₄H₁₃NO₂ (227.2) Ber. C 73.99 H 5.77 N 6.16 Gef. C 74.24 H 5.79 N 6.67

[*β-Formylamino-äthyl]-thienyl-(2)-keton:* nach b): Aus 21.9 g [*β-Dimethylamino-äthyl]-thienyl-(2)-keton-hydrochlorid*⁸⁾, aufgeschlämmt in 50.5 g Formamid, und 45.0 g Formamid. Ausb. 9.5 g (52% d. Th.), Sdp. 0.007 153–155°, Schmp. 79–80° (aus Essigester/Petroläther), blaßgelbe derbe Kristalle.

C₈H₉NO₂S (183.2) Ber. C 52.46 H 4.95 N 7.65 Gef. C 52.92 H 4.74 N 7.42

Semicarbazone: Schmp. 219–220° (Zers.) (aus 25-proz. Äthanol).

C₉H₁₂N₄O₂S (240.2) Ber. N 23.33 Gef. N 23.74

Umsetzung von N-Chlormethyl-phthalimid (I) mit Formamid: 19.5 g I¹¹⁾ werden mit 45 g Formamid 2 1/2 Stdn. unter Röhren auf 100° erhitzt, nach dem Erkalten werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert, Ausb. 4.5 g (27% d. Th.) *Bis-phthalimidomethyl-äther* (III), Schmp. 208–209° (Lit.¹²⁾: 207°.

Das Filtrat wird mit viel Wasser versetzt, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mehrmals aus 95-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 5.0 g (24% d. Th.) *N-Formyl-oxymethyl-phthalimid* (II), Schmp. 99–100°.

C₁₀H₇NO₄ (205.2) Ber. C 58.54 H 3.44 N 6.83 Gef. C 59.15 H 3.46 N 7.26

Die Verbindung ist noch mit Spuren von Phthalimid verunreinigt, das sich aufgrund seiner ähnlichen Löslichkeitseigenschaften sehr schlecht trennen lässt; zum Strukturbeweis wurde II unabhängig wie folgt dargestellt:

9.0 g *N-Hydroxymethyl-phthalimid* und 88.0 g *Ameisensäure/Acetanhydrid* werden 7 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das überschüss. Anhydrid wird abdestilliert und der Rückstand aus 95-proz. Äthanol umkristallisiert, farblose Kristalle, Schmp. 103–104°,

¹⁰⁾ R. SCHWEITZER, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 550 [1891].

¹¹⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 242 [1908].

¹²⁾ F. SACHS, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1232 [1898].

Misch-Schmp. mit dem oben erhaltenen Präparat 101–102°. Die IR-Spektren beider Formyl-oxy-Verbindungen sind identisch.

$C_{10}H_7NO_4$ (205.2) Ber. C 58.54 H 3.44 N 6.83 CHO 14.15
Gef. C 58.41 H 3.42 N 7.03 CHO 14.05

Formylaminomethyl-p-tolyl-sulfid (V): 30.0 g *Diäthylaminomethyl-p-tolyl-sulfid (IV)*¹³⁾ setzt man unter Rühren bei 150° (Badtemperatur) innerhalb von 2 Stdn. zu 56 g *Formamid*, hält die Reaktionslösung noch 1 Stde. auf 150°, gießt nach dem Erkalten in Wasser und extrahiert dreimal mit je 100 ccm Chloroform. Der Chloroformextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Ausb. 15.0 g (55% d. Th.). Sdp._{0.0004} 107–108°, Schmp. 50–51° (aus Essigester/Petroläther), farblose Kristalle.

$C_9H_{11}NOS$ (181.3) Ber. C 59.66 H 6.12 N 7.73 S 17.66
Gef. C 59.60 H 6.26 N 7.52 S 17.66

N-Hydroxymethyl-methylen-bisbenzamid (X): 15.1 g *N-Hydroxymethyl-benzamid (VIII)*¹⁴⁾ und 45 g *Formamid* werden 8 Stdn. auf 60° erhitzt, mit der 1½fachen Menge Wasser versetzt und 15 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und destilliert, der Rückstand wird aus 95-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 11.0 g (77% d. Th.), Schmp. 181–182° (Lit.¹⁵⁾: 182.5°).

Methylen-bis-phthalimid (XI): 17.0 g *N-Dimethylaminomethyl-phthalimid (IX)*¹⁶⁾ werden mit 45 g *Formamid* 4½ Stdn. unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff auf 100° erhitzt; die beim Versetzen mit der zweifachen Menge Wasser abgeschiedene Verbindung wird sodann fraktioniert aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 3.5 g *Phthalimid*, Schmp. 232–233° (Lit.¹⁷⁾: 233°), und 3.3 g *Methylen-bis-phthalimid (XI)*, Schmp. 226–227° (aus Eisessig) (Lit.¹⁸⁾: 226°).

Das wäsr. Filtrat wird 15 Stdn. mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Aus dem ölichen, gelben Rückstand lassen sich noch 1.7 g *Phthalimid* isolieren.

¹³⁾ G. F. GRILLOT, H. R. FELTON, B. R. GARRETT, H. GREENBERG, R. GREEN, R. CLEMENTI und M. MOSKOWITZ, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3969 [1954].

¹⁴⁾ H. HELLMANN, Angew. Chem. **69**, 463 [1957].

¹⁵⁾ A. EINHORN, E. BISCHKOPFF und B. SZELINSKI, Liebigs Ann. Chem. **343**, 225 [1905].

¹⁶⁾ H. HELLMANN und I. LÖSCHMANN, Chem. Ber. **87**, 1684 [1954].

¹⁷⁾ C. GRAEBE, Liebigs Ann. Chem. **247**, 294 [1888].

¹⁸⁾ A. NEUMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1002 [1890].