

MORIZO ISHIDATE, MINORU SEKIYA und NOBORU YANAIHARA

Reaktionen von Amid-Homologen, IV¹⁾ **α -Acetylaminomethylierung aromatischer Verbindungen
mit *N,N*-Alkyliden-bisacetamiden²⁾**

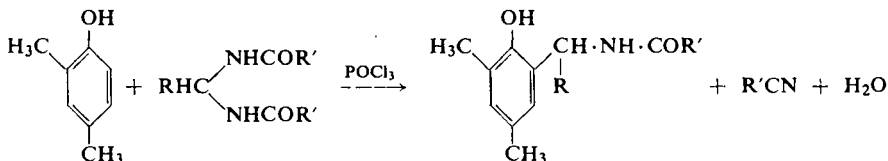
Aus der Pharmazeutischen Fakultät der Universität Tokyo und Hochschule für Pharmazie in
Shizuoka, Japan

(Eingegangen am 1. August 1960)

Herrn Professor Dr. Richard Kuhn in Verehrung zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

Die glatte Umsetzung von *N,N'*-Alkyliden-bisacetamiden mit Phenolen und einigen anderen aromatischen Verbindungen in Gegenwart von POCl_3 zu α -Acetylaminomethylierungs-Derivaten eröffnet einen brauchbaren Weg zur Herstellung aromatischer α -Aminomethylierungs-Derivate, die sonst nicht leicht zugänglich sind.

In der letzten Mitteilung dieser Reihe¹⁾ zeigten wir, daß *N,N'*-Alkyliden-bisacetamide bei Einwirkung von Phosphoroxychlorid mit 2,4-Xylenol reagierten, wobei sich 6- α -Acetylaminomethylierungs-Derivate des 2,4-Xylenols in guter Ausbeute ergaben:



Diese Reaktion wurde durch Abwandlung der Reaktionspartner zu einer neuen, meist gute Ausbeuten liefernden Aminomethylierungsmethode ausgebaut. Wir setzten *N,N'*-Methylen-, *N,N'*-Benzyliden- und *N,N'*-Äthyliden-bisacetamid mit folgenden aromatischen Verbindungen um: β -Naphthol, 4-Nitro-phenol, 4-Methoxy-toluol, *N,o*-Tolyl-acetamid, *N,p*-Tolyl-acetamid, 8-Hydroxy-chinolin und *p*-Kresol.

Wie Tab. 1 zeigt, gelingen Acetylaminomethylierung und Acetylaminobenzilylierung bei den meisten von uns geprüften aromatischen Verbindungen, während die α -Acetylaminomethylierung nur bei *Phenolen* eintritt.

Das Vorgehen von STEFANOVIĆ und Mitarbb.³⁾, wonach man die α -Acetylaminobenzilylierung von *Phenolen* bzw. deren Äthern durch einfaches Erhitzen mit *N,N'*-Benzyliden-bisacetamid durchführen kann, erwies sich nur beschränkt anwendbar; mit 4-Nitro-phenol und *N,o*-Tolyl-acetamid erhielt man kein Substitutionsprodukt.

¹⁾ III. Mitteil.: M. ISHIDATE, M. SEKIYA und N. YANAIHARA, Chem. Pharmac. Bull., im Druck.

²⁾ Vorläufige Mitteil.: M. SEKIYA und N. YANAIHARA, Chem. Pharmac. Bull. 7, 746 [1959].

³⁾ G. STEFANOVIĆ und Mitarbb.: Recueil Trav. chim. Pays-Bas 76, 249 [1957]; zit. nach C. A. 51, 15468 [1957].

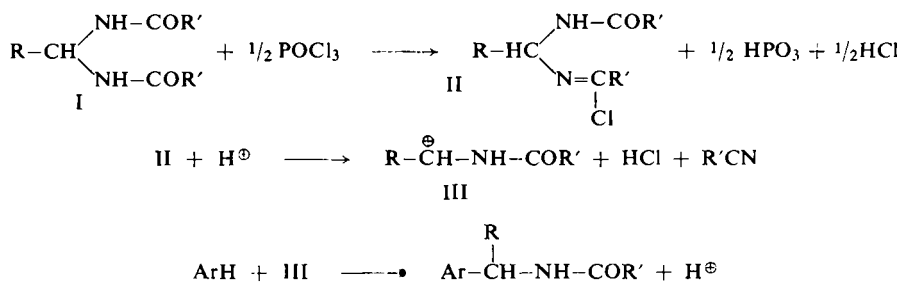
⁴⁾ B. B. DEY und S. RAJAGOPALAN: Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 277, 359 [1939].

Tab. 1. Acetylaminoalkylierung aromatischer Verbindungen mit verschiedenen *N,N'*-Alkyli-
den-bisacetamiden in Gegenwart von POCl_3
(Umsetzungsverhältnis: 1 : 2.1 : 0.5)

Umgesetzt mit	Reaktions- Bedingungen	Produkt	Ausb. (%)	Schmp.
I. <i>N,N'</i>-Methylen-bisacetamid				
β -Naphthol	65–68°, 1.5 Stdn. in CHCl_3	1-Acetaminomethyl- naphthol-(2) ⁴⁾	94	165–166° (Lit. ⁴⁾ 160°)
4-Nitro-phenol	95°, 1 Stde.	4-Nitro-2-acetamino- methyl-phenol	85	192–193°
4-Methoxy-toluol	95°, 1 Stde.	4-Methoxy-3-acetamino- methyl-toluol	93	96°
<i>N-o</i> -Tolyl-acetamid	135°, 1 Stde.	<i>N,N'</i> -Diacetyl-2-methyl- 4-aminomethyl-anilin	86	179–180°
<i>N-p</i> -Tolyl-acetamid	135°, 1 Stde.	<i>N,N'</i> -Diacetyl-4-methyl- 2-aminomethyl-anilin	71	177–178°
8-Hydroxy-chinolin	95°, 1 Stde.	8-Hydroxy-5-acet- aminomethyl-chinolin	84	184–186°
II. <i>N,N'</i>-Benzyliden-bisacetamid				
β -Naphthol	80–85°, 1.5 Stdn. in C_6H_6	1-[α -Acetamino-benzyl]- naphthol-(2)	98	240–241°
4-Nitro-phenol	94–96°, 1 Stde.	4-Nitro-2-[α -acetamino- benzyl]-phenol	81	208–209°
4-Methoxy-toluol	94–96°, 1 Stde.	4-Methoxy-3-[α -acet- amino-benzyl]-toluol	91.5	132–133°
<i>N-o</i> -Tolyl-acetamid	125–130°, 2 Stdn.	<i>N,N'</i> -Diacetyl-2-methyl- 4-[α -amino-benzyl]-anilin	98	269–270°
III. <i>N,N'</i>-Äthyliden-bisacetamid				
β -Naphthol	65–68°, 3 Stdn. in CHCl_3	1-[α -Acetamino-äthyl]- naphthol-(2)	91	206–207°
<i>p</i> -Kresol	80–85°, 3 Stdn. in C_6H_6	3-[α -Acetamino-äthyl]- <i>p</i> -kresol	93	106–107°

Ganz erfolglos war der Versuch einer Acetaminomethyl- und α -Acetaminoäthyl-Substitution in Abwesenheit von Phosphoroxychlorid.

Da die Reaktion bei einem Mol.-Verhältnis der Komponenten von 1 : 1 : 0.5 unter Abspaltung von Nitril, HPO_3 und HCl glatt verläuft, kann man sich den Reaktionsvorgang wie folgt vorstellen.



Durch Einwirkung von POCl_3 auf *N,N'*-Alkyli-*den*-bisacetamid (I) dürfte in der ersten Stufe die labile Zwischenform II entstehen, die unter dem Einfluß der gleichzeitig entstehenden

starken Säuren das Carbonium-Kation III bildet; dieses bewirkt dann die aromatische elektrophile Substitution.

Die so erhaltenen Acetamino-Homologen wurden ohne Schwierigkeiten mit Salzsäure zu den entsprechenden Amin-hydrochloriden hydrolysiert (Tab. 2). Bei einigen Acetylderivaten gelang die Hydrolyse mit Salzsäure nicht. Die Eigenschaften der so erhaltenen Verbindungen stimmten, sofern sie bekannt waren, mit den in der Literatur angeführten überein. Bei noch unbekannten Verbindungen wurde für die Aminoalkyl- bzw. Acetaminoalkyl-Gruppe die bei elektrophilem Austausch wahrscheinlichste Position angenommen.

Tab. 2. Nach Hydrolyse mit Salzsäure aus Verbindungen der Tab. 1 erhaltene Amin-hydrochloride

Hydrochloride	Kristallform (Kristallis.-Mittel)	Schmp. (°C)	Formel	Analysenwerte		
				C	H	N
1-Aminomethyl-naphthol-(2) ⁴⁾	Nadeln (Wasser)	227–228 (Zers.)	$C_{11}H_{11}NO \cdot HCl$	Ber. 62.99 Gef. 63.17	5.76 5.83	6.68 7.01
5-Nitro-2-hydroxy-benzylamin ⁵⁾	hellgelbe Nadeln (15-proz. Salzsäure)	247–250 (Zers.)	$C_7H_8N_2O_3 \cdot HCl$	Ber. 41.08 Gef. 40.38	4.43 4.58	13.69 13.34
2-Methoxy-5-methyl-benzylamin	Nadeln (Benzol/Äthanol)	172–173 (Zers.)	$C_9H_{13}NO \cdot HCl$	Ber. 57.59 Gef. 57.23	7.52 7.60	7.46 7.58
2-Methyl-4-aminomethyl-anilin	Nadeln (Benzol/Äthanol)	274–275 (Zers.)	$C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$	Ber. 45.94 Gef. 46.03	6.74 6.69	13.39 13.30
4-Methyl-2-aminomethyl-anilin	Nadeln (Äthanol)	220–221 (Zers.)	$C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$	Ber. 45.94 Gef. 46.03	6.74 6.91	13.39 13.08
8-Hydroxy-5-aminomethyl-chinolin ⁶⁾	hellgelbe Nadeln (Äthanol)	>360	$C_{10}H_{10}N_2O \cdot 2HCl$	Ber. 48.61 Gef. 48.66	4.89 5.06	11.34 11.10
4-Nitro-2-[α -aminobenzyl]-phenol	gelbe Nadeln (Äthanol)	126–127	$C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$	Ber. 52.26 Gef. 52.19	5.06 5.16	9.37 9.15
3-Methyl-4-amino-diphenyl-methylamin	Nadeln (20-proz. Salzsäure)	249–250 (Zers.)	$C_{14}H_{16}N_2 \cdot 2HCl$	Ber. 58.95 Gef. 58.58	6.36 6.20	9.82 9.49

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

1. Kondensation mit *N,N'*-Methylen-bisacetamid

1-Acetaminomethyl-naphthol-(2): 7.2 g (0.05 Mol) β -Naphthol und 7.8 g (0.06 Mol) *N,N'*-Methylen-bisacetamid in 60 ccm Chloroform werden mit 3.8 g (0.025 Mol) $POCl_3$ 1.5 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht, wobei aus der homogenen Lösung allmählich zwei Schichten entstehen. Nach dem Erkalten wird mit Wasser versetzt; die Chloroformlösung wird mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet, dann eingeeengt. Ausb. 10 g (aus Äthanol).

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215.2) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51 Gef. C 72.15 H 5.95 N 6.52

4-Nitro-2-acetaminomethyl-phenol: 7 g 4-Nitro-phenol, werden mit 7.8 g Bisacetamid und 3.8 g $POCl_3$ 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt; nach dem Erkalten wird mit Wasser versetzt und der erhaltene Niederschlag aus Äthanol umgelöst, Ausb. 9 g.

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210.2) Ber. C 51.42 H 4.80 N 13.33 Gef. C 51.74 H 4.72 N 13.34

*) Alle Schmelzpunkte (Tab. 1 und 2) sind unkorrigiert.

⁵⁾ Beilstein-Handbuch d. organ. Chemie, 4. Aufl., B.J. XIII, S. 587.

⁶⁾ L. MONTE und G. VERONA, Gazz. chim. ital. **62**, 878 [1932].

4-Methoxy-3-acetaminomethyl-toluol: 6.1 g *4-Methoxy-toluol*, 7.8 g Bisacetamid und 3.9 g POCl_3 werden wie oben behandelt. Das Reaktionsprodukt wird mit Hydrogencarbonatlösung verrührt und mit Benzol extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand aus Ligroin/Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 96° . Ausb. 9.0 g.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193.2) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 68.18 H 7.88 N 7.30

N,N'-Diacetyl-2-methyl-4-aminomethyl-anilin: 5 g *N-o-Tolyl-acetamid*, 5.2 g Bisacetamid und 2.45 g POCl_3 werden 1 Stde. auf dem Ölbad auf $130-135^\circ$ erhitzt. Das Produkt wird mit Wasser, dann mit Hydrogencarbonatlösung versetzt und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren erstarrt der ölige Chloroform-Rückstand bei Zusatz von wenig Äthanol kristallin. Ausb. 6.3 g (aus Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (220.2) Ber. C 65.43 H 7.32 N 12.72 Gef. C 65.03 H 7.52 N 12.46

N,N'-Diacetyl-4-methyl-2-aminomethyl-anilin: Aus 5 g *N-p-Tolyl-acetamid*, 5.2 g Bisacetamid und 2.45 g POCl_3 analog wie oben. Ausb. 4.0 g Nadeln (aus Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (220.2) Gef. C 65.31 H 7.36 N 12.59

8-Hydroxy-5-acetaminomethyl-chinolin: 3.5 g *8-Hydroxy-chinolin* werden mit 4 g Bisacetamid und 2 g POCl_3 2 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Das Produkt wird mit Wasser, dann mit Hydrogencarbonatlösung behandelt und mit CHCl_3 extrahiert. Der Chloroform-Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.5 g hellgelbe Nadeln.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (225.2) Ber. C 63.98 H 5.82 N 12.43
Gef. C 64.09 H 5.74 N 12.49

II. Kondensation mit *N,N'*-Benzyliden-bisacetamid

1-[\alpha-Acetamino-benzyl]-naphthol-(2): Eine Lösung von 3.6 g (0.025 Mol) β -Naphthol wird mit 5.76 g (0.03 Mol) *N,N'*-Benzyliden-bisacetamid in 20 ccm Benzol und 1.84 g (0.012 Mol) POCl_3 1.5 Stdn. rückfließend gekocht. Nach Abtrennung der Benzolschicht wird der Rückstand mit Wasser, dann mit Hydrogencarbonat versetzt. Den Niederschlag kristallisiert man aus Äthanol. Ausb. 7.8 g farblose Nadeln.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (291.3) Ber. C 78.33 H 5.88 N 4.81 Gef. C 78.36 H 5.96 N 4.87

4-Nitro-2-[\alpha-acetamino-benzyl]-phenol: Man erhitzt 3.5 g *4-Nitro-phenol* mit 5.76 g Bisacetamid und 1.84 g POCl_3 1 Stde. auf dem kochenden Wasserbad und arbeitet auf wie oben. Ausb. 5.8 g Nadeln (aus Äthanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (286.2) Ber. C 62.93 H 4.93 N 9.79 Gef. C 62.69 H 4.98 N 9.68

4-Methoxy-3-[\alpha-acetamino-benzyl]-toluol: Aus 6.1 g *4-Methoxy-toluol*, 12.4 g Bisacetamid und 3.9 g POCl_3 . Ausb. 13.2 g Blättchen (aus Petroläther/Äthanol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (269.3) Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20 Gef. C 75.71 H 7.18 N 5.20

N,N'-Diacetyl-2-methyl-4-[\alpha-amino-benzyl]-anilin: Aus 5 g *N-o-Tolyl-acetamid*, 7.7 g Bisacetamid und 2.45 g POCl_3 . Ausb. 9.57 g Nadeln (aus Essigsäure).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (296.3) Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45 Gef. C 72.46 H 6.79 N 9.11

III. Kondensation mit *N,N'*-Äthyliden-bisacetamid

1-[\alpha-Acetamino-äthyl]-naphthol-(2): 3.6 g β -Naphthol (0.025 Mol) werden mit 4.32 g (0.03 Mol) *N,N'*-Äthyliden-bisacetamid in 30 ccm Chloroform und 18.4 g (0.012 Mol) POCl_3 3 Stdn. rückfließend gekocht. Man versetzt dann mit Wasser, neutralisiert mit Hydrogencarbo-

nat, dampft die Chloroformlösung nach Trocknen ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 5.2 g farblose Nadeln.

$C_{14}H_{15}NO_2$ (229.2) Ber. C 73.34 H 6.59 N 6.11 Gef. C 73.46 H 6.69 N 6.19

3-[α -Acetamino-äthyl]-*p*-kresol: 3.3 g (0.03 Mol) *p*-Kresol werden mit 5.2 g (0.036 Mol) Bisacetamid und 2.3 g (0.015 Mol) $POCl_3$ in 15 ccm Benzol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und mit Wasser, dann mit Hydrogencarbonat versetzt. Die Benzol-Schicht wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 5.5 g.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.2) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 67.93 H 7.87 N 7.38

HEINZ A. STAAB und KURT WENDEL

Synthesen und Umsetzungen von Imidazoliden aromatischer Sulfonsäuren

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 5. August 1960)

*Herrn Professor Dr. Richard Kuhn zur Vollendung seines 60. Lebensjahres
gewidmet*

Imidazolide aromatischer Sulfonsäuren lassen sich mit nahezu quantitativen Ausbeuten aus freien Sulfonsäuren und *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol oder aus Sulfonsäurechloriden und Imidazol erhalten. Die Aminolyse der Imidazolide führt in glatter Reaktion zu Sulfonamiden. Bei der Alkoholyse der Imidazolide wurde eine Reaktionsbeschleunigung durch katalytische Mengen Alkoholat oder Imidazol-natrium beobachtet, in deren Gegenwart die Umsetzung zu Sulfonsäureestern schon bei Raumtemperatur in wenigen Minuten beendet ist. — Äther vom Typ des Dibenzyl- und Dicinnamyläthers werden in guten Ausbeuten erhalten, indem man bei Raumtemperatur *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid im Mol.-Verhältnis 1:2 auf das betreffende Alkoholat einwirken läßt. — Die Umsetzung von Alkoholaten mit Sulfonsäure-imidazoliden läßt sich unter geeigneten Bedingungen auch zur *N*-Alkylierung des Imidazols verwenden.

In früheren Arbeiten¹⁾ wurde über die Darstellung von Carbonsäure-imidazoliden und ihre Anwendung als Acylierungsmittel in der organischen Chemie berichtet. Es lag nahe, diese Reaktionen, die inzwischen auch mit Erfolg auf Phosphorsäuren übertragen wurden²⁾, in der Sulfonsäurereihe zu untersuchen.

DARSTELLUNG VON SULFONSÄURE-IMIDAZOLIDEN

Imidazolide aromatischer Sulfonsäuren (I) wurden durch Umsetzung der entsprechenden Sulfonsäurechloride mit Imidazol im Mol.-Verhältnis 1:2 in wasser-

¹⁾ H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 1927 [1956], und folgende Arbeiten.

²⁾ H. A. STAAB, H. SCHALLER und F. CRAMER, Angew. Chem. **71**, 736 [1959].