

HORST BÖHME und KLAUS HARTKE

Über *N*- α -Halogenalkyl-carbonsäureamide, VII¹⁾

Die Umsetzung Schiffscher Basen mit Carbonsäurehalogeniden

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 23. August 1962)

Durch Umsetzung von Carbonsäurechloriden und Benzyliden-methylamin werden *N*- α -Halogenalkyl-carbonsäureamide gewonnen, die durch Alkoholyse bei Gegenwart tertiärer Amine in *N*- α -Alkoxyalkyl-carbonsäureamide übergeführt werden. — Die aus Benzyliden-methylamin und Carbonsäurebromiden entstehenden Additionsprodukte reagieren hingegen mit einer zweiten Molekel Schiffscher Base unter Bildung leicht hydrolysierbarer, mesomeriestabilsierter Immonium-Oxonium-Salze.

N-Halogenmethyl-carbonsäureamide wurden durch Chlorieren der zugehörigen Hydroxymethylverbindungen gewonnen²⁾ und ließen sich auch als Zwischenprodukte bei der Umsetzung von Carbonsäurehalogeniden mit Acylamidomethyl-aminen nachweisen¹⁾. Ein höheres Homologes aus dieser Verbindungsklasse haben schon vor längerer Zeit T. C. JAMES und C. W. JUDD³⁾ beschrieben, die aus Benzalanilin und Benzoylchlorid in Kohlenstofftetrachlorid bei 0° eine kristalline Additionsverbindung erhielten, bei deren Hydrolyse Benzaldehyd, Chlorwasserstoff und Benz-anilid entstand. Schließlich hat kürzlich H. BREEDERVELD⁴⁾ die bei der Anlagerung von Carbonsäurechloriden an Propyliden-propylamin entstehenden Produkte ohne vorherige Isolierung durch Erhitzen bei Gegenwart von Triäthylamin dehydrochloriert und in *N*-Propenyl-carbonsäureamide übergeführt. Unabhängig davon haben wir uns bereits früher mit ähnlichen Umsetzungen befaßt⁵⁾ und die bisherigen Kenntnisse im Hinblick auf höhere *N*- α -Halogenalkyl-carbonsäureamide in verschiedener Richtung ergänzt.

Ließen wir unter Feuchtigkeitsausschluß zu einer äther. Lösung von Benzyliden-methylamin (I) die äquimolare Menge Benzoylchlorid tropfen und engten die Lösung ein, so hinterblieb *N*-Methyl-*N*- α -chlorbenzyl-benzamid (VII) als viskoses, farbloses Öl, das sich im Vakuum destillieren ließ und bei der Hydrolyse äquimolare Mengen Chlorwasserstoff, Benzaldehyd und *N*-Methyl-benzamid (VI) lieferte. Wurde die Substanz in Methanol gelöst, so trat Umsetzung zu Benzaldehyd-dimethylacetal (V) und *N*-Methyl-benzamid (VI) ein; es gelang auch, das Zwischenprodukt der Me-

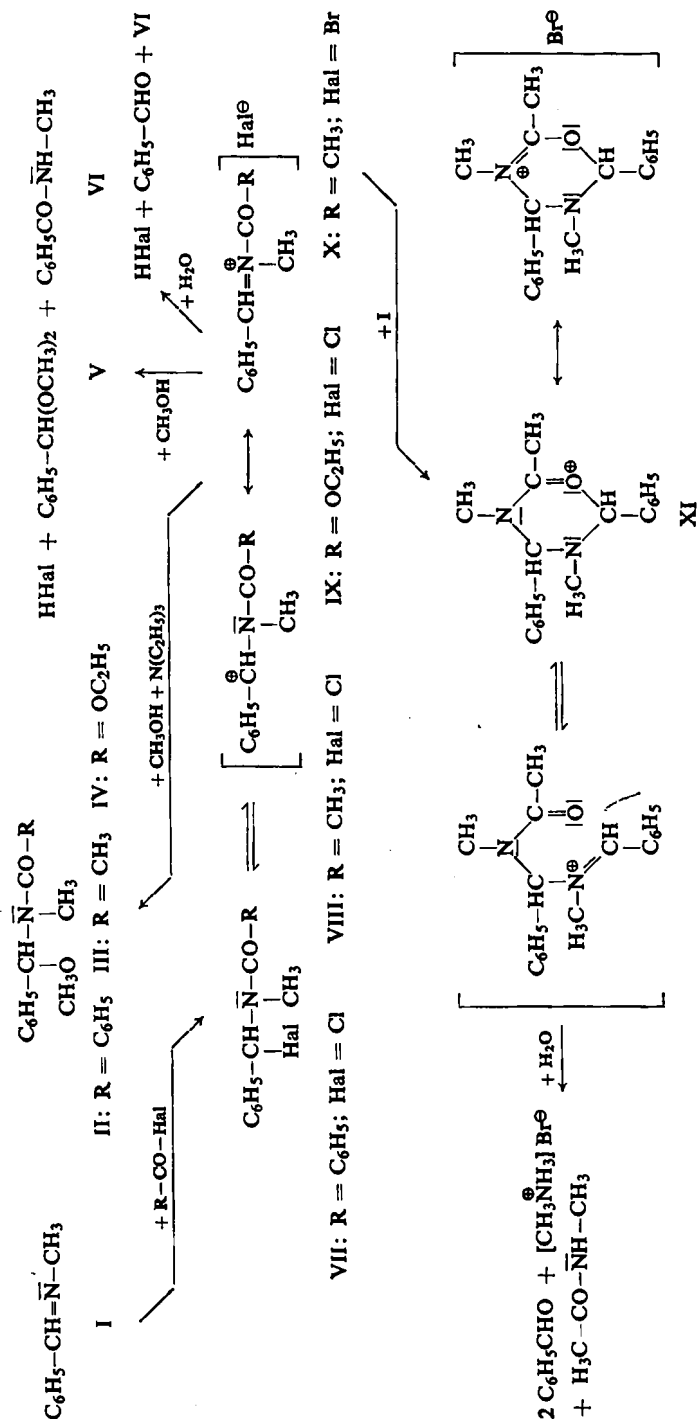
¹⁾ VI. Mitteil.: H. BÖHME, K. HARTKE und A. MÜLLER, Chem. Ber. **96**, 595 [1963], vorstehend.

²⁾ H. BÖHME, R. BROESE, A. DICK, F. EIDEN und D. SCHÜNEMANN, Chem. Ber. **92**, 1599 [1959]; H. BÖHME, A. DICK und G. DRIESEN, ebenda **94**, 1879 [1961].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **105**, 1427 [1914].

⁴⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas **79**, 1197 [1960].

⁵⁾ Dissertat. KLAUS HARTKE, Univ. Marburg 1959.



thanolyse *N*-Methyl-*N*- α -methoxybenzyl-benzamid (II) in Form langer farbloser Kristalle zu isolieren, wenn zur äther. Lösung von VII Methanol in Gegenwart von Triäthylamin gegeben wurde.

Ähnlich wie Benzoylchlorid reagierte Acetylchlorid oder Chlorameisensäure-äthylester mit I zu *N*-Methyl-*N*- α -chlorbenzyl-acetamid (VIII) bzw. *N*-Methyl-*N*- α -chlorbenzyl-carbaminsäure-äthylester (IX), farblosen, viskosen, nicht unzersetzt destillierbaren Flüssigkeiten. Die Methanolyse in Gegenwart von Triäthylamin führte auch in diesen Fällen zu den beständigeren *N*- α -Alkoxyalkyl-carbonsäure-amiden III bzw. IV.

Ließen wir hingegen Acetylbromid auf Benzyliden-methylamin (I) in äther. Lösung einwirken, so schieden sich farblose Kristalle ab, die an der Luft innerhalb weniger Minuten zerflossen, wobei der Geruch nach Benzaldehyd auftrat. Bei der Hydrolyse in 50-proz. Äthanol bildete die Substanz eine gegen Methylrot neutral reagierende Lösung, in der argentometrisch 1 Äquiv. Bromidionen und nach der Oxim-Methode 2 Äquivv. Benzaldehyd zu titrieren waren. Danach mußten 2 Molekeln der Schiff-schen Base und 1 Molekel Acetylbromid miteinander reagiert haben. In erster Phase dürfte auch hier das *N*- α -Bromalkyl-carbonsäureamid X entstanden sein, das dann als Carbenium-Immonium-Ion mit einer zweiten Molekel I zu dem mesomerie-stabilisierten Immonium-Oxonium-Salz XI weiter reagierte. Analog setzte sich I in äther. Lösung auch mit Benzoylbromid um.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und den FARBWERKEN HOECHST danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für die Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Methyl-*N*- α -chlorbenzyl-benzamid (VII): Unter trockenem Stickstoff wurden unter Rühren und Kühlen mit Wasser von 15° 11.3 g Benzoylchlorid in 30 ccm absol. Äther zu 9.5 g Benzyliden-methylamin (I) in 25 ccm Äther getropft, wobei lediglich eine geringe Trübung sowie die Abscheidung weniger farbloser Flocken zu beobachten war. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde eingeeengt und der Rückstand destilliert. Ausb. 11.5 g (55% d. Th.) eines farblosen, viskosen Öls, das sich beim Stehenlassen unter Abscheidung von Kristallen trübte. Sdp.₁₂ 135–140°, Sdp._{0.2} 105–110°.

Zur Analyse wog man die Substanz in 20 ccm 50-proz. Äthanol ein, löste durch Umschütteln, ergänzte im Meßkolben zu 100 ccm und titrierte in aliquoten Teilen Aldehyd nach der Oxim-Methode sowie Halogenidionen nach VOLHARD.

C₁₅H₁₄ClNO (259.7) Ber. Cl 13.65 C₆H₅CHO 40.85 Gef. Cl 13.71 C₆H₅CHO 40.78

Hydrolyse: 8.0 g VII wurden unter Rühren in 30 ccm Wasser eingetragen, sodann tropfenweise 10-proz. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zugefügt und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde eingeeengt. Beim Fraktionieren des Rückstandes gingen zunächst 2.5 g (76% d. Th.) Benzaldehyd vom Sdp.₁₃ 64–68° über und sodann 2.1 g (50% d. Th.) *N*-Methyl-benzamid (VI) als farbloses Öl vom Sdp.₁₃ 164 bis 167°, das zu nadelförmigen Kristallen erstarrte. Schmp. 79–80° (aus verd. Äthanol), im Gemisch mit authent. Subst. keine Depression.

Methanolyse: Wie vorstehend beschrieben, wurde durch Umsetzung von 6.0 g I und 7.0 g Benzoylchlorid in absol. Äther eine Lösung von VII hergestellt, die nach 2stdg. Stehenlassen

bei Raumtemperatur auf 0° abgekühlt, zunächst mit 6.0 g *Triäthylamin* in 15 ccm absol. Äther und sodann tropfenweise unter Rühren mit einer Mischung von je 10 ccm absol. Äther und absol. *Methanol* versetzt wurde. Ausgeschiedenes *Triäthylammoniumchlorid* trennte man über eine Fritte ab und engte die äther. Lösung ein. Der kristalline Rückstand wurde aus *Ligroin* umkristallisiert sowie bei 135°/10⁻² Torr destilliert. Ausb. 11.0 g (86% d. Th.) *II*, Schmp. 58—59°.

C₁₆H₁₇NO₂ (255.3) Ber. C 75.27 H 6.71 N 5.49 Gef. C 75.19 H 7.08 N 5.52

N-Methyl-N- α -methoxybenzyl-acetamid (III): Unter trockenem Stickstoff und Rühren wurden 3.9 g *Acetylchlorid* in 40 ccm absol. Äther innerhalb von 20—30 Min. zu 6.0 g *I* in 20 ccm Äther getropft. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur kühlte man auf 0° ab, versetzte mit 6.0 g *Triäthylamin* in 20 ccm absol. Äther und anschließend tropfenweise mit einer Mischung von je 10 ccm absol. *Methanol* und absol. Äther. Nach Abtrennung ausgeschiedenen *Triäthylammoniumchlorids* wurde eingeeengt und der Rückstand fraktioniert. Sdp.₁₀ 144—146°, Sdp._{1.5} 116—117°, farbloses, viskoses Öl, n_D^{20} 1.5197, Ausb. 6.0 g (62% d. Th.).

C₁₁H₁₅NO₂ (193.2) Ber. C 68.38 H 7.82 N 7.25 Gef. C 68.60 H 8.06 N 7.59

Analog gewann man, ausgehend von 5.4 g *Chlorameisensäure-äthylester* und 6.0 g *I* in absol. Äther, 6.9 g (62% d. Th.) *N-Methyl-N- α -methoxybenzyl-carbamidsäure-äthylester (IV)* als farbloses, viskoses Öl vom Sdp._{0.4} 106—107°, n_D^{20} 1.4950.

C₁₂H₁₇NO₃ (223.3) Ber. C 64.55 H 7.67 N 6.27 Gef. C 64.28 H 7.87 N 6.37

*N-Methyl-N-[α -(*N*-methyl-acetamido)-benzyl]-benzyliden-immoniumbromid (XI)*: Zu 2.6 g *I* in 60 ccm absol. Äther wurden unter trockenem Stickstoff und Rühren innerhalb von 30 Min. 1.2 g *Acetylbromid* in 20 ccm Äther getropft, wobei sich sofort farblose Kristalle abschieden. Nach 1/2stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde über eine Fritte abgetrennt, mit absol. Äther gewaschen und bei 10⁻² Torr/40° getrocknet. Ausb. 2.9 g (80% d. Th.) *XI*, farblose Nadeln, die an der Luft innerhalb einiger Min. zu einer farblosen, stark nach Benzaldehyd riechenden Flüssigkeit zerflossen.

C₁₈H₂₁N₂OJBr (361.3) Ber. Br 22.12 C₆H₅CHO 58.17 Gef. Br 22.45 C₆H₅CHO 60.01