

MANNICHBASEN VON MONOSUBSTITUIERTEN AMIDEN ÜBER MANNICHBASEN—I

H. MÖHRLE und P. SPILLMANN

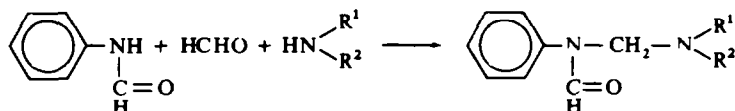
Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Tübingen

(Received in Germany 14 July 1969; Received in the UK for publication 22 July 1969)

Zusammenfassung—Die direkte Aminomethylierung von Formanilid wird beschrieben.

Abstract—The direct aminomethylation of formanilide is described.

IM ALLGEMEINEN gelingt die direkte Aminomethylierung von einfachen Carbonsäureamiden relativ glatt, wogegen N-monosubstituierte Amide nur in Ausnahmefällen reagieren.¹ Es ist z.B. nicht möglich Acetanilid mit Formaldehyd und sekundären Aminen umzusetzen, wohl aber ist—wie wir zeigen konnten—Formanilid dieser Reaktion zugänglich.



Die Umsetzung verläuft sowohl mit offenkettigen als auch mit cyclischen aliphatischen Aminen exotherm. Dabei wird anschliessend das Wasser mit einem Schlepptmittel abdestilliert, dann das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Hierbei konnten das Morpholin- und Piperidin-Derivat kristallin isoliert werden, während die Mannichbasen der anderen Amine Öle lieferten. Letztere wurden durch die Herstellung der Methojodide charakterisiert.

Die Struktur ergab sich aus den Elementaranalysen, sowie den IR- und NMR-Spektren.² In den IR-Spektren fehlt bei den Mannichbasen im Vergleich zum Formanilid die NH-Schwingung bei ca. 3300 cm^{-1} und die Amidbande II³ bei 1550 cm^{-1} , wogegen die Amidcarbonylbande bei fast gleicher Frequenz erhalten bleibt. Die NMR-Spektren zeigen durch Doppelsignale für das Formylproton und die isolierte Methylengruppe die Anwesenheit von Rotameren an.²

Die Abb. 1. zeigt als Beispiel das IR-Spektrum des Piperidinderivats.

In den IR-Spektren der Methojodide ist eine Verschiebung der Carbonylbande nach 1695 cm^{-1} festzustellen. In den NMR-Spektren der Methojodide sind wie bei den entsprechenden Basen² Rotamere festzustellen. Als Beispiel ist das NMR-Spektrum des Methojodids von III in Abb. 2 gegeben.

Zur Absicherung der Konstitution wurde versucht, die Synthese der Mannichbasen auf anderem Wege durchzuführen. Böhme *et al.*⁴ hatten nachgewiesen, dass im Gegensatz zur Ansicht von Einhorn,⁵ N-Alkylcarbonsäureamide Methyolverbindungen liefern. Die Umsetzung dieser Komponenten zu den entsprechenden Chlorderivaten führte zu amidomethylierenden Agenzien.

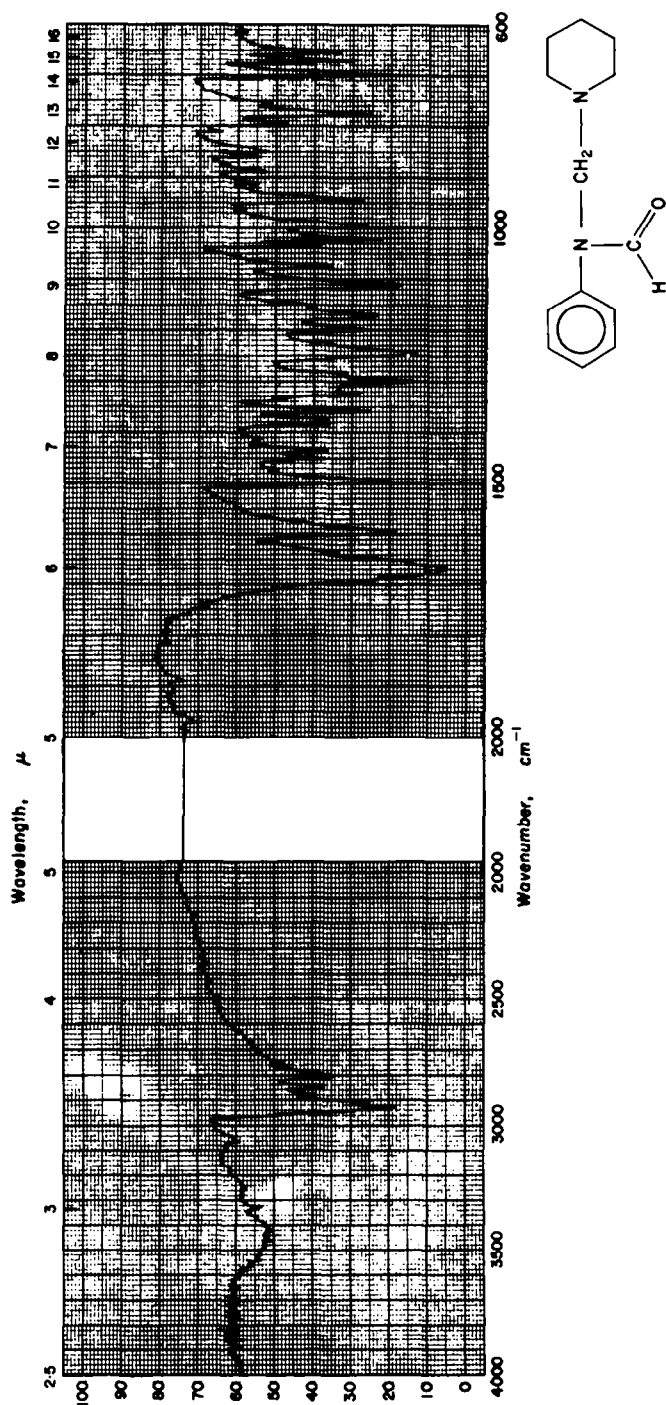
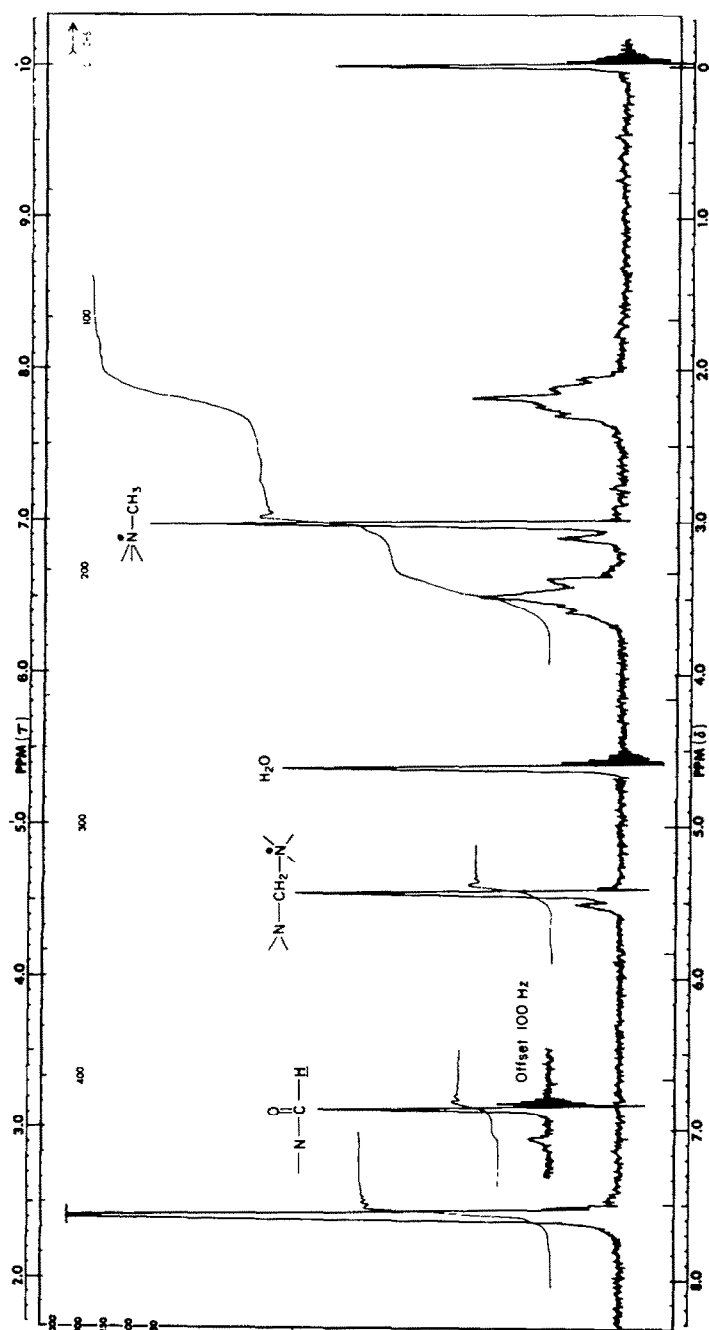
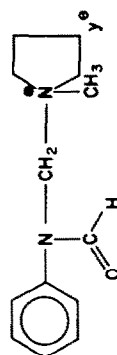
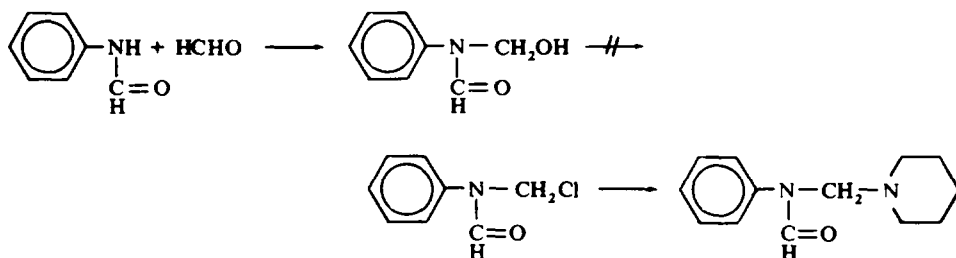


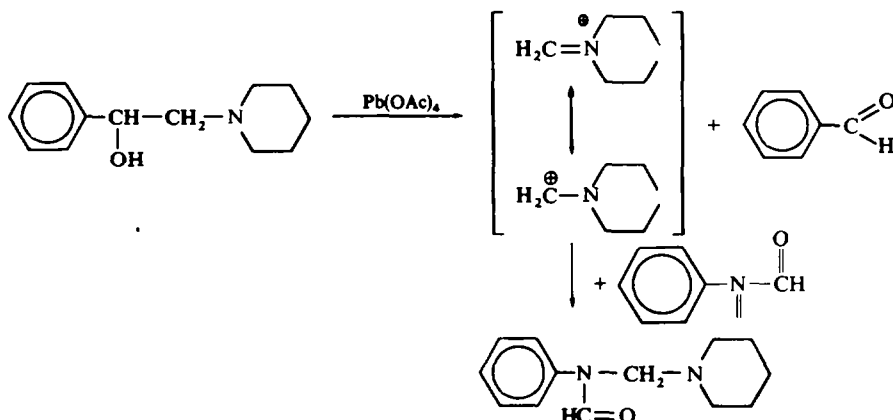
Abb. 1 IR-Spektrum von I (in KBr).

Abb. 2 NMR-Spektrum von III-Methojodid (in D_2O ; 37°).

Versuche die entsprechenden Reaktionen mit Formanilid durchzuführen und mit den sekundären Aminen die Mannichbasen zu erhalten scheiterten.

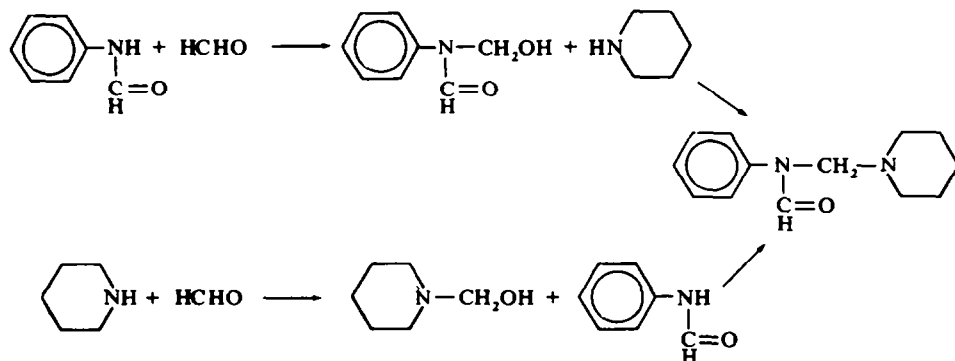


Deshalb wurde nach Roth⁶ durch Bleitetraacetatspaltung von N-tertiären Aminoalkoholen ein aminomethylierendes Agens dargestellt und mit Formanilid umgesetzt:



Während die Mannichbase selbst nicht isoliert werden konnte, gelang es nach der Umsetzung mit Methyljodid das Methojodid der Mannichbase zu erhalten, das in allen Eigenschaften mit dem Methojodid des direkten Aminomethylierungsprodukts identisch war.

In Bezug auf den Reaktionsmechanismus ist zunächst nicht klar, ob es sich bei der direkten Umsetzung um eine Amido- oder Aminoalkylierung handelt:

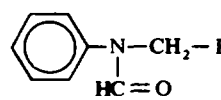
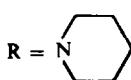
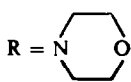
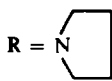
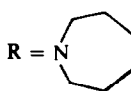
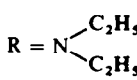
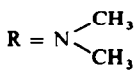


Wie Petersen⁷ festgestellt hat, ist eine Methylierung von Amiden in alkalischem Milieu möglich, und schon länger ist bekannt, dass die Kondensation solcher Methylierverbindungen mit sekundären Aminen ohne Säure-Katalyse verläuft.⁸

Aufgrund der Bleitetraacetat-Umsetzung scheint aber eine Aminomethylierung wahrscheinlicher. Entsprechende Modelluntersuchungen sollen hier eine Klärung herbeiführen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Darstellung der Mannichbasen—0.05 Mol Formanilid, 0.055 Mol sekundäres Amin und 0.06 Mol Formaldehyd (in 40 proz. Lösung) wurden zusammengegeben, wobei sich die Mischung stark erwärmte. Nach 30 Min. Stehen wurde mit 20 ml Benzol versetzt und anschliessend am Wasserabscheider destilliert. Nach Abtrennung der erwarteten Wassermenge wurde das Benzol am Rotationsverdampfer i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch Vakuumdestillation gereinigt. Zur Analyse wurde wiederholt i. Vak. destilliert bzw. aus Äther umkristallisiert.

	Summenformel Mol. Gew.	Schmp.	Sdp. _i	Elementaranalyse	
				Ber.	Gef.
I R = 	C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O 218.3	50–52	143–146	C 71.52 H 8.31 N 12.83	71.68 8.22 12.70
II R = 	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ 220.2	46–48	133–136	C 65.43 H 7.32 N 12.72	65.44 7.35 13.04
III R = 	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O 204.2	—	118–121	N 13.72	13.75
IV R = 	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O 232.3	—	147–150	N 12.06	12.53
V R = 	C ₁₂ H ₁₉ N ₂ O 206.3	—	133–135	N 13.58	13.09
VI R = 	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O 178.2	—	123–125	N 15.72	15.80

Darstellung der Methojodide. 0.01 Mol Mannichbase wurden in 0.03 Mol Methyljodid gelöst und etwa 5 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Abziehen des Methyljodid-Überschusses wurde der Rückstand mehrmals aus abs. Äthanol umkristallisiert.

Lediglich beim Morpholinderivat gelang es nicht, das Jodid kristallin zu erhalten, da es extrem hygroskopisch war. Dies wurde daher aus der abs. äthanolischen Lösung mit Äther gefällt, gewaschen und sofort getrocknet, wobei ein gelbes, amorphes Pulver erhalten wurde.

Substan	Summenformel Mol. Gew.	Schmp.	Elementaranalyse (Ber. ; Gef.)		
I-Methojodid	$C_{14}H_{21}N_2OJ$ 360·2	158–160	C 46·68; 46·80	H 5·84; 5·90	N 7·78; 7·87
II-Methojodid	$C_{13}H_{19}N_2O_2J$ 362·2	75– 77	C 43·10; 42·22	H 5·25; 5·62	N 7·74; 7·48
III-Methojodid	$C_{13}H_{19}N_2OJ$ 346·2	165–168	C 45·10; 45·00	H 5·53; 5·53	N 8·09; 8·19
IV-Methojodid	$C_{15}H_{23}N_2OJ$ 374·2	149–151	C 48·10; 48·05	H 6·16; 6·20	N 7·49; 7·40
V-Methojodid	$C_{13}H_{21}N_2OJ$ 348·2	153–155	C 44·79; 44·49	H 6·03; 6·07	N 8·05; 8·26
VI-Methojodid	$C_{11}H_{17}N_2OJ$ 320·2	156–160	C 41·28; 41·24	H 5·31; 5·37	N 8·75; 8·78

Umsetzung von Methylenpiperidiniumacetat mit Formanilid. 0·42 g (0·002 Mol) 1-Phenyl-2-piperidinio-äthanol (I) und 0·242 g (0·002 Mol) Formanilid wurden in 20 ml abs. Benzol gelöst, mit 0·9 g (0·002 Mol) Bleitetraacetat versetzt und unter leichtem Umschütteln auf 40° erwärmt. Nachdem die sofort auftretende Gelbfärbung verschwunden war, wurde filtriert, der Bleiacetatrückstand 3mal mit je 3 ml 40° warmem Benzol gewaschen und die Filtrate bei 20° i. Vak. aufgearbeitet. Die vorliegende zähe, gelbbraune Masse wurde in Methyljodid gelöst und konnte nach mehrmaliger Umkristallisation durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren als Methojodid von I identifiziert werden.

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

LITERATUR

- ¹ Hellmann-Opitz, *α -Aminoalkylierung* S. 64. Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstrasse (1960).
- ² H. Möhrle, H. Ehrhardt, R. Kilian und P. Spillmann, *Arch. Pharmaz.* im Druck.
- ³ L. J. Bellamy, *Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution* (2. Auflage) Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1966).
- ⁴ H. Böhme, A. Dick und G. Driesen, *Chem. Ber.* **94**, 1879 (1961).
- ⁵ A. Einhorn, *Liebigs Ann.* **343**, 207 (1905).
- ⁶ H. J. Roth, *Arch. Pharmaz.* **294**, 623 (1961).
- ⁷ H. Petersen, *Angew. Chem.* **76**, 909 (1964).
- ⁸ A. Einhorn, *Liebigs Ann.* **361**, 139 (1908).