

# MANNICHBASEN VON MONOALKYLSUBSTITUIERTEN AMIDEN

## ÜBER MANNICHBASEN—II

H. MÖHRLE und P. SPILLMANN

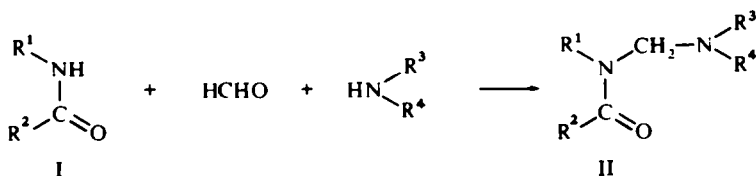
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen<sup>1</sup>

(Received in Germany 8 May 1970; Received in the UK for publication 15 May 1970)

**Zusammenfassung**—Die direkte Aminomethylierung von monoalkylsubstituierten Formamiden wird beschrieben.

**Abstract**—The direct aminomethylation of monoalkylsubstituted formamides is described.

VOR kurzem<sup>2</sup> konnten wir zeigen, dass sich Formanilid (I,  $R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = H$ ) direkt in die Aminomethylverbindungen (II,  $R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = H$ ) überführen lässt, was insofern überraschte, als andere N-monoaryl-substituierte Amide (I,  $R^1 = \text{Aryl}$ ,  $R^2 = \text{Alkyl}$ ) keine entsprechende Reaktion eingingen.



Zunächst sollte daher—ohne Rücksicht darauf, ob eine Amino- oder Amidomethylierung vorliegt—untersucht werden, ob für das Gelingen der Reaktion allein die Formamidstruktur ( $R^2 = H$ ) verantwortlich ist oder zusätzlich acidifizierende Substituenten  $R^1$  notwendig sind.

Bei Einsatz des gegenüber Formanilid wesentlich geringer NH-aciden N-Benzylformamids werden die Mannichbasen als verbrennungsreine Öle in praktisch quantitativen Ausbeuten erhalten. (Tab. 1)

Schliesslich wurden reine N-Alkylformamide als Reaktionskomponenten verwendet, die ebenfalls die entsprechenden Aminomethylierungsprodukte lieferten. Da diese Öle durch Destillation nur schwierig völlig rein gewonnen werden konnten, da meist noch geringe Mengen Ausgangs-Formamid enthalten waren, wurde die Konstitution durch IR- und NMR-Spektren gesichert. (Tab. 2 u. 3)

Zur weiteren Erhärtung der Struktur wurden die Methojodide dargestellt, welche bei den Derivaten des N-Methylformamids sämtlich kristallin anfielen. Beim N-Aethylformamid war lediglich das Methojodid des Morpholinderivats so leicht zersetzlich, dass kein definiertes Produkt erhalten werden konnte.

TABELLE 1

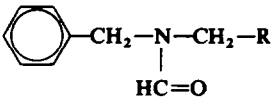
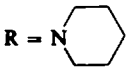
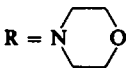
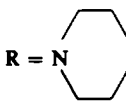
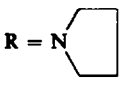
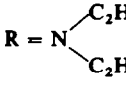
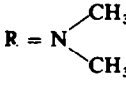
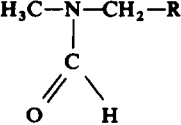
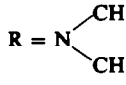
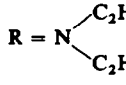
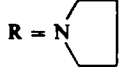
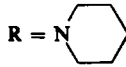
|  |                                                                                   | Summenformel<br>Mol. Gew.                                              | Sdp. <sub>1</sub><br>°C | Elementaranalyse             |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------|
|                                                                                   |                                                                                   |                                                                        |                         | Ber.                         | Gef.                   |
| I                                                                                 |  | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O<br>232.3              | 158–160                 | C 72.38<br>H 8.68<br>N 12.06 | 72.18<br>8.67<br>12.20 |
| II                                                                                |  | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>234.3 | 168–170                 | C 66.64<br>H 7.74<br>N 11.96 | 66.52<br>7.71<br>12.01 |
| III                                                                               |  | C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O<br>246.3              | 165–167                 | C 73.13<br>H 9.00<br>N 11.37 | 73.26<br>8.99<br>11.44 |
| IV                                                                                |  | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O<br>218.3              | 153–155                 | C 71.52<br>H 8.31<br>N 12.83 | 71.43<br>8.28<br>12.74 |
| V                                                                                 |  | C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O<br>220.3              | 123–125                 | C 70.87<br>H 9.15<br>N 12.72 | 70.88<br>9.07<br>12.55 |
| VI                                                                                |  | C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O<br>192.3              | 120–123                 | C 68.75<br>H 8.33<br>N 14.58 | 68.33<br>8.13<br>14.87 |

TABELLE 2

|  |                                                                                     | Summenformel<br>Mol. Gew.                                | Sdp. <sub>1</sub><br>°C | Elementaranalyse              |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|                                                                                     |                                                                                     |                                                          |                         | Ber.                          | Gef.                    |
| VII                                                                                 |  | C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O<br>116.2 | 50–55                   | C 51.70<br>H 10.41<br>N 24.12 | 51.30<br>9.90<br>24.02  |
| VIII                                                                                |  | C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O<br>144.2 | 75–79                   | C 58.30<br>H 11.18<br>N 19.43 | 58.00<br>10.60<br>19.36 |
| IX                                                                                  |  | C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O<br>142.2 | 80–82                   | C 59.12<br>H 9.92<br>N 19.70  | 59.10<br>10.00<br>19.60 |
| X                                                                                   |  | C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O<br>156.2 | 90–92                   | C 61.50<br>H 10.30<br>N 17.93 | 61.35<br>10.24<br>18.10 |

|     |  |                   |         |         |       |
|-----|--|-------------------|---------|---------|-------|
| XI  |  | $C_9H_{18}N_2O$   | 97-100  | C 63.49 | 63.24 |
|     |  | 170.3             |         | H 10.66 | 10.48 |
|     |  |                   |         | N 16.46 | 16.74 |
| XII |  | $C_7H_{14}N_2O_2$ | 100-105 | C 53.14 | 53.30 |
|     |  | 158.2             |         | H 8.92  | 9.00  |
|     |  |                   |         | N 17.71 | 17.58 |

TABELLE 3

|       |  | Summenformel<br>Mol. Gew. | Sdp. <sub>1</sub><br>°C | Elementaranalyse |       |
|-------|--|---------------------------|-------------------------|------------------|-------|
|       |  |                           |                         | Ber.             | Gef.  |
| XIII  |  | $C_6H_{14}N_2O$           | 55-60                   | C 55.35          | 55.43 |
|       |  | 130.2                     |                         | H 10.84          | 10.54 |
|       |  |                           |                         | N 21.52          | 21.36 |
| XIV   |  | $C_8H_{18}N_2O$           | 75-80                   | C 60.72          | 60.52 |
|       |  | 158.2                     |                         | H 11.47          | 11.01 |
|       |  |                           |                         | N 17.70          | 17.70 |
| XV    |  | $C_8H_{16}N_2O$           | 85-90                   | C 61.50          | 61.35 |
|       |  | 156.2                     |                         | H 10.32          | 10.15 |
|       |  |                           |                         | N 17.93          | 18.00 |
| XVI   |  | $C_9H_{18}N_2O$           | 90-92                   | C 63.49          | 63.48 |
|       |  | 170.3                     |                         | H 10.66          | 10.59 |
|       |  |                           |                         | N 16.46          | 16.36 |
| XVII  |  | $C_{10}H_{20}N_2O$        | 115-120                 | C 65.17          | 65.13 |
|       |  | 184.3                     |                         | H 10.94          | 10.82 |
|       |  |                           |                         | N 15.20          | 15.30 |
| XVIII |  | $C_8H_{16}N_2O_2$         | 100-105                 | C 55.79          | 55.57 |
|       |  | 172.2                     |                         | H 9.36           | 9.17  |
|       |  |                           |                         | N 16.27          | 16.01 |

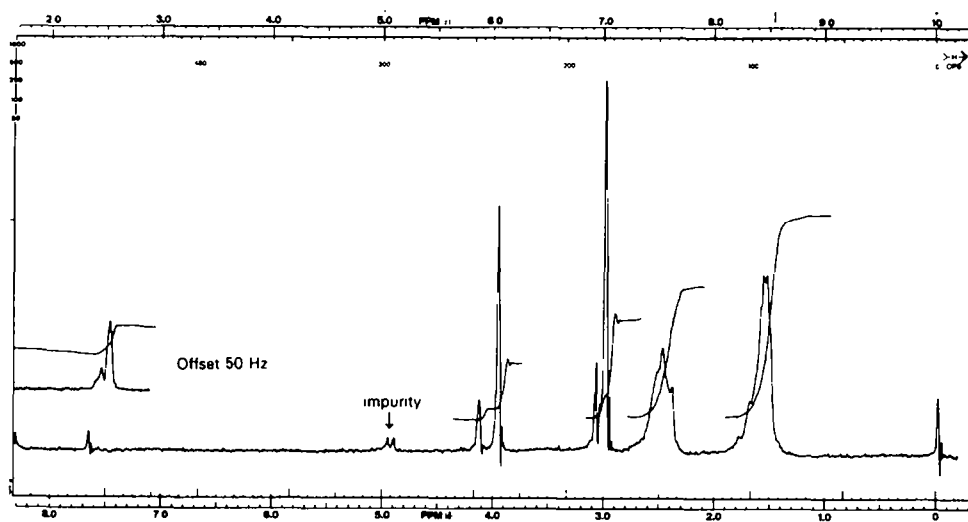


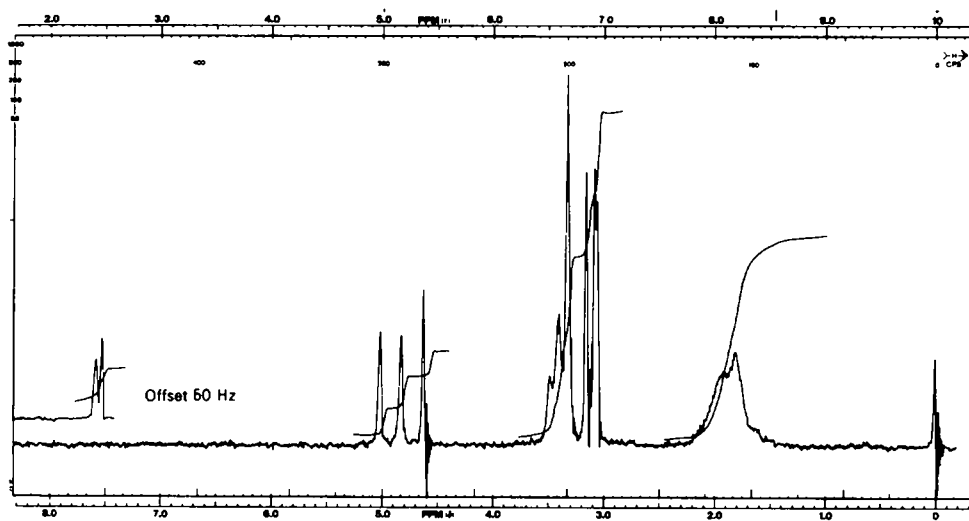
ABB 1. NMR-Spektrum des N-Methyl-N-piperidinomethylformamides in  $\text{CDCl}_3$ .

TABELLE 4

| Substanz        | Summenformel<br>Mol. Gew.                             | Schmp.<br>°C | Elementaranalyse |       |
|-----------------|-------------------------------------------------------|--------------|------------------|-------|
|                 |                                                       |              | Ber.             | Gef.  |
| VII Methojodid  | $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OJ}$          | 158–160      | C 27.92          | 27.90 |
|                 |                                                       |              | H 5.86           | 5.91  |
|                 | 258.1                                                 |              | N 10.85          | 10.90 |
| VIII Methojodid | $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OJ}$          | 105–107      | C 33.48          | 33.34 |
|                 |                                                       |              | H 6.69           | 6.53  |
|                 | 286.2                                                 |              | N 9.79           | 9.80  |
| IX Methojodid   | $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OJ}$          | 115–117      | C 33.82          | 33.69 |
|                 |                                                       |              | H 6.03           | 5.99  |
|                 | 284.2                                                 |              | N 9.86           | 9.55  |
| X Methojodid    | $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OJ}$          | 98–100       | C 36.28          | 36.18 |
|                 |                                                       |              | H 6.42           | 6.39  |
|                 | 298.2                                                 |              | N 9.39           | 9.34  |
| XI Methojodid   | $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OJ}$       | 128–130      | C 38.47          | 38.27 |
|                 |                                                       |              | H 6.78           | 6.59  |
|                 | 312.2                                                 |              | N 8.97           | 8.69  |
| XII Methojodid  | $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{J}$ | 95–97        | C 32.01          | 31.70 |
|                 |                                                       |              | H 5.71           | 5.70  |
|                 | 300.2                                                 |              | N 9.33           | 9.20  |

TABELLE 5

| Substanz        | Summenformel<br>Mol. Gew.    | Schmp.<br>°C | Elementaranalyse |       |
|-----------------|------------------------------|--------------|------------------|-------|
|                 |                              |              | Ber.             | Gef.  |
| XIII Methojodid | $C_7H_{17}N_2OJ$<br>272.1    | 115–117      | C 30.90          | 30.60 |
|                 |                              |              | H 6.29           | 6.30  |
|                 |                              |              | N 10.30          | 10.40 |
| XIV Methojodid  | $C_9H_{21}N_2OJ$<br>300.2    | zähflüssig   | C 36.01          | 36.22 |
|                 |                              |              | H 7.05           | 7.28  |
|                 |                              |              | N 9.33           | 9.06  |
| XV Methojodid   | $C_9H_{19}N_2OJ$<br>298.2    | 90–92        | C 36.25          | 36.29 |
|                 |                              |              | H 6.42           | 6.40  |
|                 |                              |              | N 9.39           | 9.28  |
| XVI Methojodid  | $C_{10}H_{21}N_2OJ$<br>312.2 | 119–121      | C 38.46          | 38.20 |
|                 |                              |              | H 6.73           | 6.81  |
|                 |                              |              | N 9.00           | 8.92  |
| XVII Methojodid | $C_{11}H_{23}N_2OJ$<br>326.2 | 115–117      | C 40.50          | 40.50 |
|                 |                              |              | H 7.11           | 7.13  |
|                 |                              |              | N 8.59           | 8.56  |

A†† 2. NMR-Spektrum des N-Methyl-N-piperidinomethylformamid-Methojodids in  $D_2O$ .

Insgesamt ist also festzustellen, dass ganz allgemein N-monosubstituierte Formamide der Mannichreaktion zugänglich sind, ohne dass die Substituenten acidifizierende Eigenschaften aufweisen mussten.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Darstellung der Mannichbasen und ihrer Methojodide erfolgte analog.<sup>2</sup>

*Danksagung*—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds Chemie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

## LITERATUR

<sup>1</sup> Neue Anschrift: 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2–4

<sup>2</sup> H. Möhrle und P. Spillmann, *Tetrahedron* **25**, 5595 (1969)