

OCH_3 - und $N\text{-CH}_3$ -Gruppen sind abwesend. Die Base zeigt mit konz. Schwefelsäure nach einiger Zeit blaßgelbe Farbreaktion. Sie ist in Chloroform und Methanol leicht, in Aceton mäßig löslich.

Vittatin-pikrat, dargestellt durch Fällung aus verd. essigsaurer Lösung, kristallisiert aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 234–235° (Zers.); Misch-Schmp. mit Crinidin-pikrat gegen 200°.

Vittatin-jodmethylat, in der üblichen Weise dargestellt, kristallisiert aus Methanol + Aceton in länglichen Tafeln, die bei 198–199° harzig-schaumig werden. Kaum Verlust bei 100° i. Hochvakuum.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NJ}$ (413.2) Ber. C 49.40 H 4.88 Gef. C 49.20 H 4.87

Punikathin wird aus wenig Aceton und aus Äthylacetat + Äther zu Blättchen vom Schmp. 177–178° umkristallisiert; $[\alpha]_D^{25}$: -46° ($c = 0.25$, in Chloroform). Kein Verlust bei 100° i. Hochvakuum.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (345.4) Ber. C 66.07 H 6.71 N 4.06 Gef. C 66.11 H 6.79 N 4.14

Die Base enthält wahrscheinlich 2 OCH_3 -Gruppen, aber keine $N\text{-CH}_3$ -Gruppe. Sie ist in Chloroform, Methanol, Aceton und Äthylacetat leicht, in Äther schwer löslich. Mit konz. Schwefelsäure zeigt sie eine allmählich eintretende blaßrote Farbreaktion.

167. Heinrich Hellmann und Karl Teichmann: Hydroxylamine in der Mannich-Reaktion¹⁾

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 20. Januar 1956)

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Fritz Mitzsch zum 60. Geburtstag gewidmet

Darstellung und Eigenschaften der durch Kondensation von N -Aryl-hydroxylaminen sowie von Acet-, Benz- und Benzolsulf-hydroxamsäure mit Formaldehyd und sekundären Aminen erhältlichen N -Dialkylaminomethyl-hydroxylamin-Verbindungen werden beschrieben.

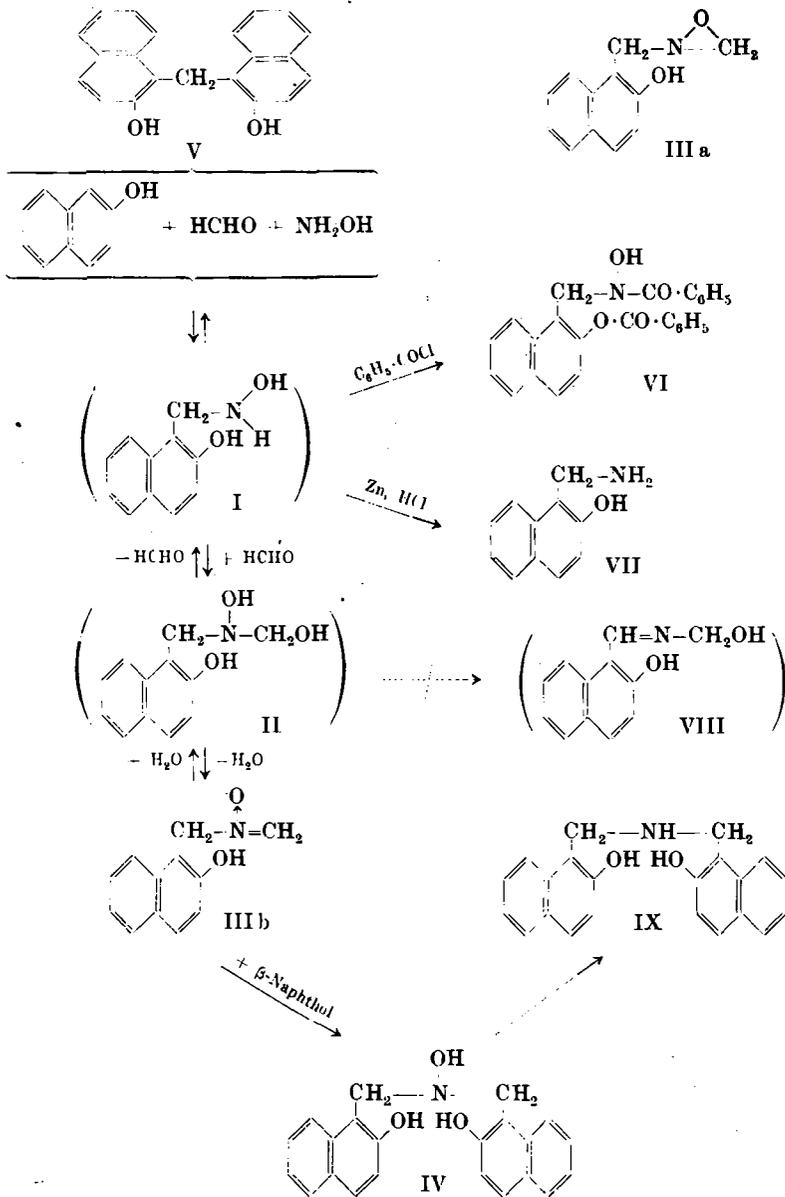
Im Jahre 1895 meldeten die Farbenfabriken Bayer die Kondensation von Phenolen mit Formaldehyd und sekundären Aminen zum Patent²⁾ an. Das war die Entdeckung der sogenannten Mannich-Reaktion, die heute zu einer wichtigen Reaktion für die organisch-chemische Synthese geworden ist. Sie wird meistens mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen als Aminkomponente durchgeführt. Aber schon vor 50 Jahren machte M. Betti³⁾ den Versuch, β -Naphthol mit Formaldehyd und Hydroxylamin in wäßriger Lösung zu kondensieren. Dabei wurde neben Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)]-methan (V) eine kristallisierte Verbindung erhalten, welcher Betti die Konstitution IIIa zuschrieb, da sie beim Kochen mit Wasser in N,N -Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-hydroxylamin (IV) übergeht und bei Behandeln mit Benzoylchlorid in Lauge ein Dibenzoyl-Produkt der Konstitution VI bildet. Nach unserer heutigen Kenntnis von der Umkehrbarkeit der

¹⁾ VI. Mitteil. der Reihe „Über N -Mannich-Basen“, vergl. V. Mitteil.: H. Hellmann u. I. Löschmann, Chem. Ber. 89, 594 [1956].

²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 92309 (1895); Frdl. 4, 103.

³⁾ Gazz. chim. ital. 36 I, 388 [1906]; C. 1906 II, 431.

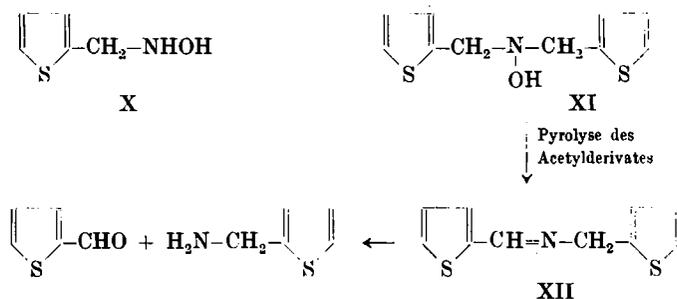
Mannich-Reaktion und der Reaktionsfähigkeit der Nitrone lassen sich die Befunde Bettis folgendermaßen deuten: Beim Zusammengeben von β -Naphthol, Formalin und Hydroxylamin wird aus β -Naphthol und Formaldehyd zum Teil



Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)]-methan (V) gebildet. Es findet aber auch eine normale Mannich-Reaktion statt, welche zum 1-Hydroxylaminomethyl-naphthol-(2) (I) führt. Die Mannich-Base selbst wird nicht gefaßt; sie addiert Formaldehyd zur Methyloxyverbindung II, welche offenbar nicht existenzfähig

ist und durch Wasserabspaltung sofort in das stabilere Formaldehyd-nitron III b (alte Schreibweise von Betti III a) übergeht. Beim Kochen in Wasser geht das soeben geschilderte Reaktionsgeschehen zum Teil in umgekehrter Richtung vor sich, so daß aus dem Nitron III b wieder β -Naphthol frei wird, welches von intakt gebliebenem Nitron (III b) unter 1.3-Addition und Bildung von *N,N*-Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-hydroxylamin (IV) aufgenommen wird. Das sekundäre Hydroxylamin IV wird durch Zink und Salzsäure zum entsprechenden sekundären Amin IX reduziert. Auch in saurer und alkalischer Lösung geht diese rückläufige Reaktion vor sich; denn das Nitron III b geht beim Behandeln mit Zink und Salzsäure in 1-Aminomethyl-naphthol-(2) (VII) über, welches seine Entstehung einer Reduktion des Hydroxylaminomethyl-naphthols (I) verdanken dürfte, und es bildet unter der Wirkung von Benzoylchlorid und Lauge die Benzhydroxamsäure VI, deren Entstehen durch zweifache Benzoylierung der Mannich-Base I erklärt werden kann. Bezeichnend für die Stabilität des Formaldehyd-nitrons ist der Befund, daß bei Dehydratisierung der primär aus Formaldehyd und dem Hydroxylamin entstandenen Methylolverbindung (II) das Nitron und nicht das Azomethin VIII gebildet wird, obwohl im zuletzt Genannten ein konjugiertes System vorliegt.

Vor einigen Jahren hat H. D. Hartough⁴⁾ Thiophen mit Formaldehyd und Hydroxylamin-hydrochlorid umgesetzt und dabei 2-Hydroxylaminomethyl-thiophen (X) und Dithenyl-hydroxylamin (XI), dessen Acetylderivat bei Pyrolyse in *N*-[2-Thenyl]-2'-thenaldimin (XII) übergeht, erhalten. Die hydrolytische Spaltung der Schiffischen Base XII mit Salzsäure führt zu 2-Thiophen-aldehyd und 2-Thenylamin.



Wir haben Antipyrin mit Formaldehyd und Hydroxylamin zu dem entsprechenden Bis-antipyrilmethyl-hydroxylamin umgesetzt.

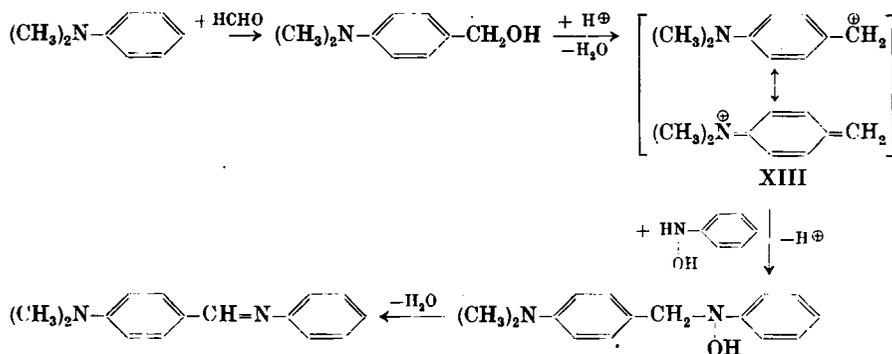
Die Tatsache, daß durch Mannich-Reaktion mit Hydroxylamin Produkte erhalten werden können, welche durch Dehydrierung in Nitronen oder durch Dehydratisierung in Azomethinen überführbar sind, ist im Hinblick auf die Synthese von Aldehyden von Bedeutung.

In jüngster Zeit wurden *N*-Alkyl-hydroxylamine von J. Thesing und Mitarbb.⁵⁾ mit gutem Erfolg für Mannich-Reaktionen an Indol, β -Naphthol.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **69**, 1355 [1947].

⁵⁾ J. Thesing, H. Uhrig u. A. Müller, Angew. Chem. **67**, 31 [1955].

Acetophenon, Cyclohexanon, Benzoylessigester, Dimethylanilin und Antipyrin eingesetzt. *N*-Aryl-hydroxylamine scheinen als Aminkomponente wenig geeignet zu sein, denn bisher konnten keine entsprechenden Mannich-Basen in Substanz gefaßt werden, obwohl die erwarteten Produkte – wie etwa das Phenyl-skatyl-hydroxylamin⁶⁾ – durchaus existenzfähig sind. Wenn der Sandmeyerschen Aldehyd-Synthese aus aromatischen Aminen, Formaldehyd und *N*-Aryl-hydroxylaminen⁷⁾ eine Mannich-Reaktion zugrunde liegt, so wäre denkbar, daß das Aryl-hydroxylamin hier nicht als Aminkomponente sondern als „acide“ Komponente fungiert, welche von dem aus Formaldehyd und aromatischem Amin in saurem Medium gebildeten Dialkylaminobenzyl-carbeniumion (XIII) angegriffen wird:



Diese Auffassung setzt voraus, daß *N*-Aryl-hydroxylamine grundsätzlich aminomethylierbar sind durch Umsetzung mit Formaldehyd und Aminen. Wie bereits kurz mitgeteilt wurde⁸⁾, ist dies der Fall.

a) *N*-Aminomethylierung von *N*-Aryl-hydroxylaminen

Phenylhydroxylamin reagiert mit Formaldehyd (in 40-proz. wäßriger Lösung) und Piperidin lebhaft unter beträchtlicher Wärmeentwicklung, wenn man die drei Komponenten in molekularem Verhältnis ohne Kondensationsmittel unter Rühren zusammengibt. Innerhalb einiger Sekunden lösen sich die Kristalle des Phenylhydroxylamins auf, und bei weiterem lebhaftem Rühren erstarrt das Reaktionsgemisch zu einer festen Kristallmasse. Das sofort scharf abgesaugte Kristallisat liefert beim Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther farblose Blättchen vom Schmp. 100° (Zers.). Das Umkristallisieren muß ebenfalls so schnell wie möglich durchgeführt werden; denn erst in ganz reinem Zustand ist die Substanz an der Luft einigermaßen haltbar. Das Präparat ergab eine auf die erwartete Mannich-Base *N*-Piperidinomethyl-phenylhydroxylamin (XIV) passende Elementaranalyse. Seine Eigenschaften bestätigen

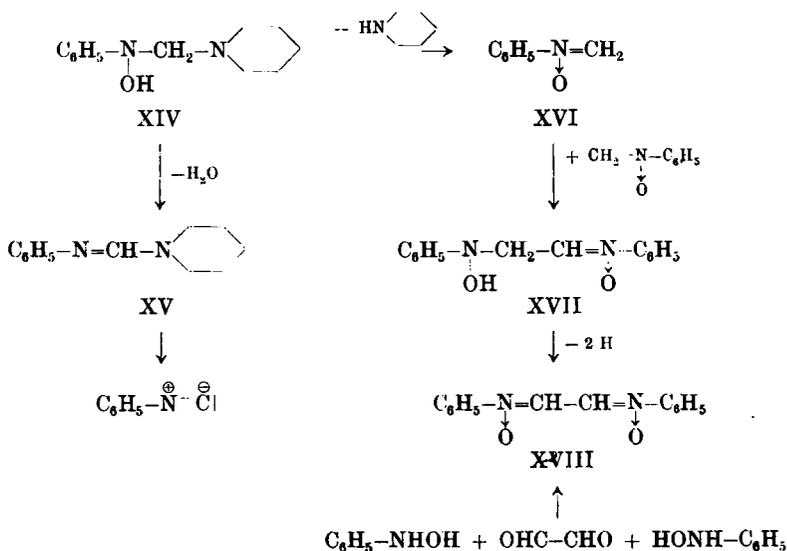
⁶⁾ J. Thesing, Chem. Ber. 87, 507 [1954].

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 103578, 105103, 105105 (1898), I. R. Geigy & Co., Frdl. 5, 101–109; vergl. O. Bayer in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organ. Chemie, 4. Aufl., VII, 1 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954), S. 39.

⁸⁾ H. Hellmann u. K. Teichmann, Angew. Chem. 67, 110 [1955].

die Vermutung, daß die Piperidinomethyl-Gruppe an den Stickstoff und nicht an den Benzolkern getreten ist. Auch bei Anwendung des vierfachen Überschusses an Formaldehyd und Piperidin entsteht nur das *N*-Monopiperidinomethyl-Produkt, und es erfolgt kein Eintritt weiterer Piperidinomethyl-Gruppen in das Molekül.

Läßt man die Base einige Zeit an der Luft liegen, so nimmt man einen Amingeruch wahr, dem der charakteristische stechende Geruch nach Isonitril beigemischt ist. Wird das Reaktionsgemisch zu langsam aufgearbeitet oder die Substanz beim Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther über Nacht unverschlossen im Eisschrank stehen gelassen, so durchsetzen sich die farblosen Blättchen mehr und mehr mit langen goldgelben Nadeln, welche bei 183–184° schmelzen und als der schon von H. v. Pechmann⁹⁾ und E. Bamberger¹⁰⁾ beschriebene „Glyoxim-*N*-diphenyläther“ identifiziert werden konnten. Die Verbindung ist nach der heutigen Nomenklatur als Glyoxal-bis-phenylnitron (XVIII) zu bezeichnen. Ihre Konstitution hat v. Pechmann durch Synthese aus Glyoxal und Phenylhydroxylamin bewiesen. Die beschriebenen Eigenschaften und Veränderungen der Phenylhydroxylamin-Mannich-Base sind nur mit der Annahme, daß es sich um ein *N*-Piperidinomethyl-phenylhydroxylamin handelt, zu erklären:

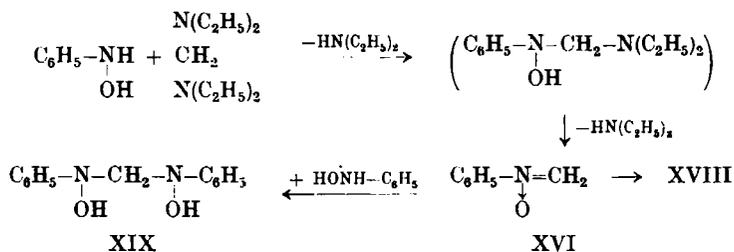


Die Beobachtungen können folgendermaßen interpretiert werden: Piperidinomethyl-phenylhydroxylamin (XIV) kann einerseits primär Wasser abspalten zur Schiffschen Base XV, welche ihrerseits unter Bildung von Phenylisonitril Piperidin verliert; andererseits kann es primär Piperidin abspalten, wobei das bisher noch nicht dargestellte und auch hier nicht gefaßte Formaldehyd-phenylnitron (XVI) entsteht. Dieses Nitron dimerisiert sich, indem ein

⁹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 2461 [1897]. ¹⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 941 [1900].

Base. Beim Piperazin reagieren beide NH-Gruppen; das *N,N'*-Bis-[*N*-phenyl-hydroxylaminomethyl]-piperazin zersetzt sich bei 147.5–148.5°.

Hingegen führte die Reaktion mit Diäthylamin zu einer zähen braunen Masse, aus welcher nur das Glyoxal-bis-phenylnitron (XVIII) isoliert werden konnte. Versuche, die gewünschte Mannich-Base durch Umsetzung von Phenylhydroxylamin mit Methylen-bis-diäthylamin zu gewinnen, ergaben neben dem Dinitron ein farbloses kristallisierendes Produkt, welches sich als das oben erwähnte Methylen-bis-phenylhydroxylamin (XIX) erwies. Unter der Annahme einer primären Bildung von Diäthylaminomethyl-phenylhydroxylamin läßt sich das Reaktionsgeschehen folgendermaßen formulieren:



Diäthylaminomethyl-phenylhydroxylamin spaltet Diäthylamin ab, und das gebildete Formaldehyd-phenylnitron (XVI) reagiert zu einem Teil mit sich selbst in Richtung auf das Dinitron im oben beschriebenen Sinne, während es zum anderen noch nicht umgesetztes Phenylhydroxylamin zum Methylen-bis-phenylhydroxylamin (XIX) addiert. Die zuletzt genannte Reaktion stellt eine *N*-Selbstalkylierung des Phenylhydroxylamins durch seine Mannich-Base dar.

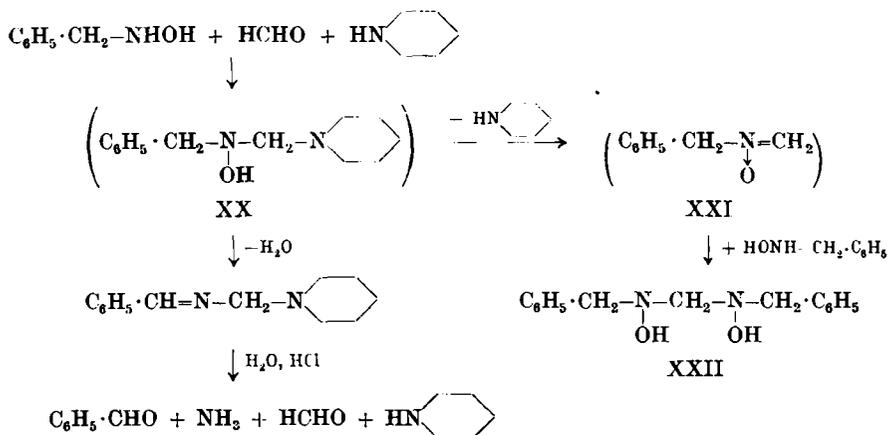
Auch aus der Mannich-Reaktion mit Phenylhydroxylamin, Formalin und Dimethylamin konnten nur Methylen-bis-phenylhydroxylamin und Glyoxal-bis-phenylnitron erhalten werden. Die Einwirkung von Methylen-bis-dimethylamin auf Phenylhydroxylamin in Stickstoffatmosphäre ergab dagegen farblose Kristalle mit dem Schmp. 59–61° (Zers.), aus deren Mutterlauge sich wiederum das Dinitron abschied. Das Kristallisat zersetzte sich, auch beim Arbeiten in Stickstoffatmosphäre, und konnte daher nicht analysiert werden. Der Versuch, die vermeintliche Base durch Überführen in ihr Jodmethylat abzufangen, mißlang. An Stelle des Jodmethylates kristallisierte Tetramethylammoniumjodid aus. Nach seinem allgemeinen Verhalten dürfte in dem leicht zersetzlichen Produkt der Mannich-Reaktion aus Phenylhydroxylamin und Methylen-bis-dimethylamin das erwartete Dimethylaminomethyl-phenylhydroxylamin vorliegen.

Die Mannich-Reaktionen von *p*-Tolylhydroxylamin mit Formalin und Piperidin bzw. Morpholin verliefen im großen und ganzen wie beim Phenylhydroxylamin. Piperidinomethyl-*p*-tolylhydroxylamin schmilzt bei 96° (Zers.), Morpholinomethyl-*p*-tolylhydroxylamin bei 98–99° (Zers.). Beide Substanzen sind, ebenso wie die Mannich-Basen des Phenylhydroxylamins, licht- und luft-

empfindlich. Piperidinomethyl-*p*-tolylhydroxylamin läßt sich in vorteilhafter Weise darstellen, indem man Tolyhydroxylamin und Piperidin in wenig Chloroform löst, unter Eiskühlung Formalin zutropft, nach kurzem Rühren die wäßrige Schicht abtrennt und die Chloroformlösung unter Stickstoff bei Zimmertemperatur bis zur beginnenden Kristallisation einengt. Verschiedene Variationen der Mannich-Reaktion von *p*-Tolyhydroxylamin mit Diäthylamin ergaben nur Methylen-bis-*p*-tolylhydroxylamin und Glyoxal-bis-*p*-tolylnitron, wohingegen bei entsprechenden Versuchen mit Dimethylamin neben diesen Produkten eine farblose Substanz mit dem Zersetzungspunkt 65–70° gefaßt werden konnte, welche nach ihrem Verhalten wahrscheinlich die Mannich-Base darstellte. Sie verlor jedoch rasch an Gewicht, so daß eine Analyse unmöglich war.

b) Versuche zur Aminomethylierung von *N*-Alkyl-hydroxylaminen

Aus *N*-Benzyl-hydroxylamin und Formalin wurde sowohl mit Piperidin wie mit Morpholin die gleiche Substanz vom Schmp. 118° erhalten, woraus schon hervorging, daß keine Bildung von stabilen Mannich-Basen erfolgt war. Das Produkt erwies sich als Methylen-bis-benzylhydroxylamin (XXII). Das Filtrat des Reaktionsgemisches besaß nach dem Ansäuern einen intensiven Geruch nach Benzaldehyd und gab mit Fuchsin-schwefliger Säure Violettfärbung. In der Tat wurde Benzaldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon isoliert. Diese Befunde sprechen dafür, daß primär die gewünschten Mannich-Basen (XX) entstanden sind:



Aus *N*-Benzyl-hydroxylamin, Formaldehyd und Piperidin entsteht *N*-Piperidinomethyl-benzylhydroxylamin (XX), welches einerseits Wasser abspalten kann, so daß eine Schiffsche Base entsteht, aus der unter Einwirkung von Säure Benzaldehyd frei gemacht wird, andererseits aber Piperidin abspalten kann unter Bildung des Formaldehyd-benzylnitrons; dieses wird aber nicht gefaßt, da es noch nicht umgesetztes Benzylhydroxylamin addiert,

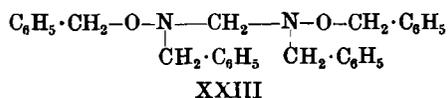
so daß Methylene-bis-benzylhydroxylamin entsteht (XXII). Auch das von E. Beckmann¹¹⁾ beschriebene „Formaldehyd-benzylnitron“ dürfte nach unseren Untersuchungen Methylene-bis-benzylhydroxylamin sein.

Einen gleichartigen Verlauf nahmen die Umsetzungen von Methylhydroxylamin und Formalin mit Piperidin bzw. Morpholin, aus denen Methylene-bis-methylhydroxylamin resultierte.

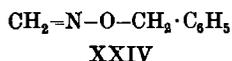
Wenn die Vermutungen über die Zersetzungsreaktionen der Mannich-Basen von *N*-Alkylhydroxylaminen zutreffen, dann sollten sich die Mannich-Basen, in welchen die Hydroxylgruppe veräthert ist, als stabil erweisen. Aus diesem Grunde wurden *O,N*-Dibenzylhydroxylamin und *O*-Benzylhydroxylamin auf ihr Verhalten unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion untersucht. Mannich-Basen wurden jedoch aus diesen Stoffen überhaupt nicht erhalten.

c) Versuche zur Aminomethylierung von *O,N*-Dibenzylhydroxylamin und *O*-Benzylhydroxylamin

O,N-Dibenzylhydroxylamin reagiert weder in freier Form noch als Hydrochlorid mit Formalin und Piperidin; das Ausgangsmaterial wird unverändert wiedergewonnen. Fügt man den Ansätzen, welche vom Hydrochlorid ausgehen, noch Pyridin hinzu, so wird eine Substanz vom Schmp. 48–49° erhalten, deren Elementaranalyse auf Methylene-bis-*[O,N*-dibenzylhydroxylamin] paßt (XXIII); dieselbe Substanz kann auch aus *O,N*-Dibenzylhydroxylamin und Formalin allein gewonnen werden. Sie entsteht vermutlich durch Austausch von Wasser gegen Dibenzylhydroxylamin aus der Oxoniumstruktur der Methylolverbindung des Dibenzylhydroxylamins.



O-Benzylhydroxylamin ließ sich ebenfalls trotz weitgehender Variation der Bedingungen nicht in eine Mannich-Base überführen. In allen Fällen wurde das gleiche Produkt erhalten, welches man aus *O*-Benzylhydroxylamin und Formaldehyd allein bekommt, nämlich Formaldoxim-*O*-benzyläther (XXIV).

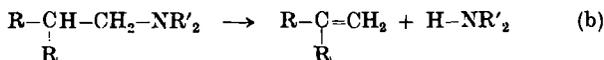
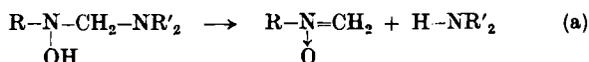


Nachdem aus den Alkylhydroxylaminen durch Aminomethylierung keine Mannich-Basen dargestellt werden konnten, wurde die Mannich-Reaktion mit Acylhydroxylaminen durchgeführt.

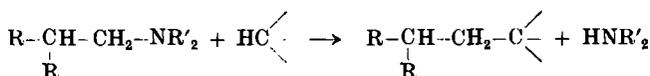
d) Mannich-Reaktion mit Acet- und Benzhydroxamsäure

Aus Umsetzungen von Dimethylamin, Diäthylamin, Piperidin und Morpholin mit Formaldehyd und Benzhydroxamsäure konnte kein definiertes Produkt erhalten werden. Wohl aber führte die Mannich-Reaktion mit Piperazin zu dem erwarteten Produkt. Die Mannich-Base XXV, welche zwei

¹¹⁾ J. prakt. Chem. 56, 74 [1897].



Die Abspaltbarkeit von Amin aus C-Mannich-Basen hat in beschränktem Umfange praktische Bedeutung für die präparative Darstellung von Monomethylen-Verbindungen, insbesondere von Vinylketonen aus Keto-Mannich-Basen. Wichtiger ist die Amin-Abspaltung im Zusammenhang mit der alkylierenden Fähigkeit dieser Mannich-Basen, welche auf einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus beruht, in der Weise, daß das Amin eliminiert wird und die dadurch entstandene Monomethylen-Verbindung die zu alkylierende Substanz durch Michael-Reaktion addiert:



Da das durch Abspaltung von sekundärem Amin aus den Mannich-Basen der Arylhydroxylamine gebildete Formaldehyd-arylnitron sich ebenfalls als sehr additionsfreudig erwiesen hat, wie die Formulierung der Bildung von Glyoxal-bis-arylnitron zeigt, ist zu vermuten, daß die Mannich-Basen der Arylhydroxylamine, vielleicht aber noch vorteilhafter diejenigen der Hydroxamsäuren, für entsprechende Hydroxylaminomethylierungen geeignet sein werden. Untersuchungen darüber sind im Gange.

Herrn Prof. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung unserer Arbeiten im Max-Planck-Institut für Biochemie.

Beschreibung der Versuche

N,N-Bis-antipyrilmethyl-hydroxylamin: 1.6 ccm (0.02 Mol) 40-proz. Formalin werden mit 1.4 g (0.02 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid 30 Min. verrührt, das Gemisch mit 2*n*NaOH auf p_{H} 6 eingestellt und dann mit 3.76 g (0.02 Mol) Antipyrin versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wird mit Salzsäure schwach angesäuert, unverändertes Antipyrin mit wenig Chloroform extrahiert und die wäßrige Lösung mit 2*n*NaOH alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird dreimal mit 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt, der Extrakt mit K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert. Das zurückbleibende, hellgelbe Öl durchsetzt sich beim Stehenlassen mit farblosen Kristallen, die abgepreßt und aus Alkohol/Äther umkristallisiert werden. Nadeln aus Benzol vom Schmp. 171.5°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_5$ (433.5) Ber. C 66.49 H 6.28 N 16.16 Gef. C 66.39 H 6.51 N 16.02

A. *N*-Dialkylaminomethyl-*N*-aryl-hydroxylamine

1. *N*-Piperidinomethyl-phenylhydroxylamin (XIV): Ein eisgekühltes Gemisch aus 1.1 g (0.01 Mol) Phenylhydroxylamin, 5 ccm Wasser und 1 ccm (0.01 Mol) Piperidin wird mit 0.8 ccm (0.01 Mol) 40-proz. Formalin verrieben. Dabei lösen sich unter starker Erwärmung die Kristalle des Phenylhydroxylamins auf. Das innerhalb weniger Sekunden erstarrende Reaktionsgemisch wird sofort scharf abgesaugt, mit Wasser und dann mit Methanol gewaschen. Man erhält XIV so in praktisch quantitativer Ausbeute mit einem Rohschmp. von 98–99°. Aus Benzol/Petroläther farblose Blättchen vom Schmp. 100° (Zers.). Reinausb. 0.9 g (45% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (206.3) Ber. C 69.87 H 8.80 N 13.58 Gef. C 70.02 H 8.70 N 13.86

An der Luft färbt sich die Verbindung, besonders leicht in unreinem oder feuchtem Zustand, gelb, wobei Geruch nach Amin und Isonitril auftritt. Durch langsames Aufarbeiten des Reaktionsgemisches oder durch mehrmaliges Umkristallisieren der Mannich-Base aus heißem Benzol werden goldgelbe Nadeln erhalten, die durch Misch-Schmp. als Glyoxal-bis-phenylnitron identifiziert wurden.

2. *N*-Morpholinomethyl-phenylhydroxylamin: Die Darstellung erfolgt mit 0.9 ccm Morpholin wie unter 1. beschrieben. Das in praktisch quantitativer Rohausbeute erhaltene Kristallinat ergibt aus Benzol/Petroläther farblose Balken vom Schmp. 106 bis 107° (Zers.); Reinausb. 40% d. Theorie.

($C_{11}H_{16}O_2N_2$) (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.63 H 7.70 N 13.78

3. *N,N'*-Bis-*[N*-phenyl-hydroxylaminomethyl]-piperazin: Eine Aufschlammung von 1.1 g (0.01 Mol) Phenylhydroxylamin in 2.5 ccm Wasser wird mit 0.97 g (0.005 Mol) Piperazin-hexahydrat und 0.8 ccm (0.01 Mol) 40-proz. Formalin verührt. Unter Wärmeentwicklung bildet sich ein farbloses Kristallinat, das scharf abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird. Die Verbindung ist in organischen Lösungsmitteln schlecht löslich. Zur Analyse wurde aus viel Alkohol umkristallisiert. Schmp. 147.5–148.5° (Zers.).

($C_{18}H_{24}O_2N_4$) (328.4) Ber. C 65.83 H 7.37 N 17.06 Gef. C 65.65 H 7.28 N 17.03

4. Versuche zur Darstellung von *N*-Diäthylaminomethyl-phenylhydroxylamin

a) 2.2 g (0.02 Mol) Phenylhydroxylamin wurden unter Kühlung in einer Eis/Kochsalzmischung mit 2.1 ccm (0.02 Mol) Diäthylamin versetzt und unter heftigem Rühren 1.6 ccm (0.02 Mol) 40-proz. Formalin zugetropft. Unter Wärmeentwicklung bildete sich eine zähe braune Masse, aus der sich durch Versetzen mit Benzol/Petroläther oder Alkohol nur Glyoxal-bis-phenylnitron gewinnen ließ.

b) Die Lösung von 5.5 g (0.05 Mol) Phenylhydroxylamin in wenig absol. Benzol wurde mit 8 g (0.05 Mol) Methylen-bis-diäthylamin versetzt und bei Feuchtigkeitsausschluß 1 Stde. Stickstoff durch das Reaktionsgemisch gepert. Nach Stehenlassen über Nacht bei 0° kristallisierten Methylen-bis-phenylhydroxylamin und Glyoxal-bis-phenylnitron aus.

5. Versuche zur Darstellung von *N*-Dimethylaminomethyl-phenylhydroxylamin

a) Durch Verrühren eines eisgekühlten Gemisches aus 2.2 g (0.02 Mol) Phenylhydroxylamin und 1.58 ccm (0.02 Mol) 57-proz. Dimethylamin mit 1.6 ccm (0.02 Mol) 40-proz. Formalin entstand innerhalb weniger Minuten eine zähe Masse, aus der durch Extraktion mit Petroläther Methylen-bis-phenylhydroxylamin isoliert wurde. Aus dem Rückstand kristallisierte durch Zugabe von Benzol/Petroläther Glyoxal-bis-phenylnitron.

b) Die Umsetzung mit Dimethylamin-hydrochlorid führte ebenfalls zu Methylen-bis-phenylhydroxylamin.

c) Finer benzolischen Lösung von 2.72 g (0.025 Mol) Phenylhydroxylamin wurden 2.55 g (0.025 Mol) Methylen-bis-dimethylamin unter Rühren zugetropft und das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre abgedampft. Als Rückstand blieb ein braunes Öl, das sich beim Reiben mit Kristallen durchsetzte. Die unter Stickstoff abfiltrierte und mit absol. Alkohol und Petroläther ausgewaschene Substanz blieb nur wenige Minuten farblos und zersetzte sich bei 59–61°. Durch Umkristallisieren aus Benzol oder Alkohol wurde daraus Glyoxal-bis-phenylnitron erhalten.

6. *N*-Morpholinomethyl-*p*-tolylhydroxylamin: Die Darstellung erfolgt mit 2.46 g (0.02 Mol) *p*-Tolylhydroxylamin, 1.8 ccm (0.02 Mol) Morpholin und 1.6 ccm (0.02 Mol) 40-proz. Formalin wie unter 1. beschrieben. Aus Chloroform/Petroläther farblose Balken vom Schmp. 98–99° (Zers.).

($C_{12}H_{18}O_2N_2$) (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 64.51 H 7.96 N 12.47

7. *N*-Piperidinomethyl-*p*-tolylhydroxylamin

a) Die Umsetzung mit Piperidin nach 1. ergibt die Mannich-Base in schlechter Ausbeute neben größeren Mengen Glyoxal-bis-*p*-tolylnitron.

b) Die eisgekühlte Lösung von 5 g (0.04 Mol) *p*-Tolyhydroxylamin und 4 ccm (0.04 Mol) Piperidin in wenig Chloroform wird mit 3.2 ccm (0.04 Mol) 40-proz. Formalin versetzt, einige Minuten gerührt und dann die wäßrige Schicht abgetrennt. Die Chloroformlösung wird unter Stickstoff bei Zimmertemperatur bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und dann mit Petroläther versetzt. Abfiltrieren und rasches Umfällung aus Chloroform/Petroläther ergeben farblose Balken vom Schmp. 96°. Reinaush. 5.15 g (57.5% d. Th.).

$C_{13}H_{20}ON_2$ (220.3) Ber. C 70.87 H 9.15 N 12.72 Gef. C 70.96 H 9.14 N 12.50

8. Kondensationsversuche von *p*-Tolyhydroxylamin mit Formaldehyd und Diäthyl- bzw. Dimethylamin

a) Versuche mit 57-proz. Dimethylamin nach 1. führten zu Methylen-bis-*p*-tolyhydroxylamin und Glyoxal-bis-*p*-tolylnitron.

b) Die Umsetzung mit 2.1 ccm (0.02 Mol) Diäthylamin nach 7b) ergab Methylen-bis-*p*-tolyhydroxylamin.

c) Der Aufschlammung von 2.5 g (0.02 Mol) *p*-Tolyhydroxylamin in wenig Chloroform wurden unter Eiskühlung und Rühren 1.6 ccm (0.02 Mol) 57-proz. Dimethylamin und 1.6 ccm (0.02 Mol) 40-proz. Formalin zugetropft. Hierbei bildeten sich Kristalle, die unter Stickstoff abfiltriert und mit wenig absol. Alkohol farblos gewaschen wurden; die Substanz zersetzte sich nach wenigen Minuten unter Gelbfärbung. Schmp. 65 bis 70°.

B. Versuche zur Darstellung von *N*-Dialkylaminomethyl-*N*-alkylhydroxylaminen

1. Mit *N*-Benzyl-hydroxylamin: Durch Verreiben von 0.68 g (0.0055 Mol) *N*-Benzyl-hydroxylamin mit 0.60 ccm (0.0055 Mol) Piperidin oder mit 0.50 ccm (0.0055 Mol) Morpholin und 0.44 ccm (0.0055 Mol) Formalin bildete sich unter Erwärmung ein Öl, das mit Chloroform extrahiert wurde. Nach Trocknen der Chloroformlösung mit K_2CO_3 und Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben farblose Kristalle. Aus Methanol rhombische Blättchen von Methylen-bis-*[N*-benzyl-hydroxylamin] (XXII) mit dem Schmp. 115.5–116°.

$C_{15}H_{18}O_2N_2$ (258.3) Ber. C 69.74 H 7.02 N 10.85 Gef. C 69.79 H 7.03 N 10.71

2. Mit *N*-Methyl-hydroxylamin: 0.42 g (0.005 Mol) *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid wurden entweder mit 1 ccm (0.01 Mol) Piperidin oder mit 0.9 ccm (0.01 Mol) Morpholin verrieben und dann 0.4 ccm (0.005 Mol) 40-proz. Formalin zugetropft. Unter starker Erwärmung bildete sich ein Öl, das sich beim Anreiben mit Kristallen durchsetzte. Nach Abfiltrieren aus Alkohol rhombische Blättchen von Methylen-bis-*[N*-methyl-hydroxylamin], Schmp. 112–113°.

3. Mit *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin

a) Aus dem Gemisch von 1.25 g (0.005 Mol) *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin-hydrochlorid, 1 ccm (0.01 Mol) Piperidin und 0.4 ccm (0.005 Mol) 40-proz. Formalin wurde nach einwöchigem Stehenlassen bei 0° *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin-hydrochlorid zurückgewonnen.

b) Ein äquimolarer Ansatz von freiem *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin, Piperidin und Formalin wurde $\frac{1}{2}$ Stde. rückfließend gekocht. Ansäuern mit Salzsäure nach 10stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur ergab unverändertes *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin-hydrochlorid.

c) 1.25 g (0.005 Mol) *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin-hydrochlorid wurden mit 0.6 ccm (0.0075 Mol) Pyridin, 0.5 ccm (0.005 Mol) Piperidin oder mit 0.5 g (0.0025 Mol) Piperazin-hexahydrat und 0.4 ccm (0.005 Mol) 40-proz. Formalin 10 Min. verrieben und auf -15° abgekühlt, wobei sich das Reaktionsgemisch mit farblosen Kristallen durchsetzte. Aus Alkohol Balken von Methylen-bis-*[O,N*-dibenzyl-hydroxylamin] (XXIII), Schmp. 48–49°.

$C_{29}H_{30}O_2N_2$ (438.6) Ber. C 79.42 H 6.90 Gef. C 79.40 H 7.13

Die 5tägige Einwirkung von überschüssigem Formalin auf *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin-hydrochlorid lieferte ein Gemisch aus Methylen-bis-[*O,N*-dibenzyl-hydroxylamin] und unverändertem *O,N*-Dibenzyl-hydroxylamin-hydrochlorid.

4. Mit *O*-Benzyl-hydroxylamin

a) Aus einem Gemisch gleicher Teile *O*-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid, Formalin und Piperidin kristallisierte letzteres als Hydrochlorid aus.

b) Aus 1.6 g (0.01 Mol) *O*-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid und konz. Natronlauge wurde eine Lösung vom μ_H 6 hergestellt, unter Rühren 1 ccm (0.01 Mol) Piperidin oder 0.9 ccm (0.01 Mol) Morpholin und 0.8 ccm (0.01 Mol) 40-proz. Formalin zugegeben und $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Dabei bildete sich eine ölige Schicht, die abgehoben und mit Salzsäure angesäuert wurde. Die resultierenden Kristalle wurden aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 108.5–109.5° erhalten. Aus der Mutterlauge kristallisierte beim Abdunsten des Alkohols *O*-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid aus.

c) Durch Verreiben von 1.6 g (0.01 Mol) *O*-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid mit 0.8 ccm (0.01 Mol) 40-proz. Formalin trat unter schwacher Erwärmung Lösung der Kristalle ein. Nach wenigen Minuten verfestigte sich das Reaktionsgemisch; aus Alkohol Nadeln, die mit den aus 4 b) erhaltenen keine Schmelzpunktsdepression ergaben: Formaldoxim-*O*-benzyläther (XXIV).

C_9H_9ON (135.2) Ber. C 71.08 H 6.71 N 10.36 Gef. C 71.04 H 6.85 N 10.23

C. Mannich-Basen aus Acylhydroxylaminen, Formaldehyd und Dialkylaminen

1. *N,N'*-Bis-[*N*-benzoyl-hydroxylaminomethyl]-piperazin (XXV): 2.74 g (0.02 Mol) Benzhydroxamsäure werden mit 1.6 ccm (0.02 Mol) 40-proz. Formalin und 1.94 g (0.01 Mol) Piperazin-hexahydrat verrührt; dabei bildet sich zuerst eine schwach getrübe Lösung, die sich innerhalb einiger Minuten zu einem weißen Brei verfestigt. Nach Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus *n*-Butanol schmilzt die Verbindung bei 156° (Zers.).

$C_{20}H_{24}O_4N_4$ (384.4) Ber. C 62.48 H 6.29 N 14.58 Gef. C 62.57 H 6.36 N 14.29

2. *N,N'*-Bis-[*N*-acetyl-hydroxylaminomethyl]-piperazin (XXV): Durch Verreiben von 1.50 g (0.02 Mol) Acethydroxamsäure mit 1.94 g (0.01 Mol) Piperazin-hexahydrat und 1.8 ccm (0.022 Mol) 40-proz. Formalin entsteht unter schwacher Erwärmung ein hellgelbes Öl, das sich bei -15° mit Kristallen durchsetzt. Nach Abfiltrieren und Waschen mit Alkohol wird durch Umkristallisieren aus Alkohol ein Kristallmehl vom Schmp. 164° (Zers.) erhalten.

$C_{10}H_{20}O_4N_4$ (260.3) Ber. C 46.14 H 7.75 N 21.53 Gef. C 46.14 H 7.70 N 21.26

3. *N*-Piperidinomethyl-benzolsulfhydroxamsäure (XXVIb): 1.7 g (0.01 Mol) Benzolsulfhydroxamsäure werden mit 0.8 ccm (0.01 Mol) 40-proz. Formalin und 1 ccm (0.01 Mol) Piperidin versetzt. Das Gemisch erwärmt sich stark und erstarrt alsbald zu einer festen Masse, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Rohausb. praktisch quantitativ. Als Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 127° (Zers.).

$C_{12}H_{18}O_3N_2S$ (270.4) Ber. C 53.30 H 6.71 N 10.36 Gef. C 53.12 H 6.76 N 10.61

4. *N*-Morpholinomethyl-benzolsulfhydroxamsäure (XXVIc): 1.7 g (0.01 Mol) Benzolsulfhydroxamsäure, 0.8 ccm (0.01 Mol) 40-proz. Formalin und 0.9 ccm (0.01 Mol) Morpholin werden wie unter 3. umgesetzt. Rohausb. praktisch quantitativ. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 152° (Zers.).

$C_{11}H_{16}O_4N_2S$ (272.3) Ber. C 48.52 H 5.92 N 10.29 Gef. C 48.86 H 6.16 N 9.90

5. *N*-Dimethylaminomethyl-benzolsulfhydroxamsäure (XXVIa): Ein Gemisch aus 1.7 g (0.01 Mol) Benzolsulfhydroxamsäure, 0.8 ccm (0.01 Mol) 40-proz. Formalin und 0.8 ccm (0.01 Mol) 57-proz. Dimethylamin wird nach 3. behandelt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 122° (Zers.). Ausb. 1.65 g (72% d. Th.).

$C_9H_{14}O_3N_2S$ (230.3) Ber. C 46.93 H 6.13 N 12.17 Gef. C 46.86 H 6.34 N 12.45