

HEINRICH HELLMANN und KARL TEICHMANN

N-Dialkylaminomethyl-sulfonamide

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

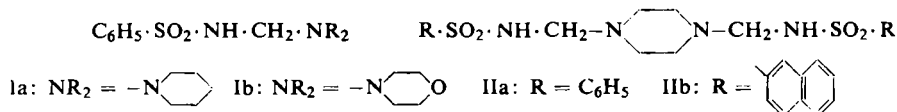
(Eingegangen am 30. Juli 1958)

Die Darstellung von *N*-Dialkylaminomethyl-Derivaten einiger Sulfonamide durch Kondensation mit Formaldehyd und sek. Aminen wird beschrieben. Für Sulfonamidomethylierungen sind die *N*-Dialkylaminomethyl-Derivate der prim. Sulfonamide wegen ihrer starken Neigung zur Transaminomethylierung nicht geeignet.

Carbonamide^{1,2)} und -imide^{3,4)} wurden mit Erfolg als „acide“ Komponenten in die Aminomethylierungsreaktion eingesetzt und die entstehenden *N*-Dialkylaminomethyl-Derivate für Amidomethylierungen verwendet^{2,5)}. Für die Gewinnung von prim. Aminen aus Amidomethyl-Verbindungen erschienen uns die erst wenig untersuchten *N*-Dialkylaminomethyl-sulfonamide besonders interessant⁶⁾.

Umsetzungen von Sulfonamiden mit Formaldehyd allein sind lange bekannt; sie wurden zum Teil zur Darstellung harzartiger Produkte patentiert^{7,8)}. E. HUG⁹⁾ stellte *N*-Hydroxymethyl-*p*-toluolsulfonamid (*p*-CH₃·C₆H₄·SO₂·NH·CH₂OH) durch Addition von Formaldehyd an *p*-Toluolsulfonamid bei *p*_H 7–9 dar. Hierin ist der Formaldehyd so locker gebunden, daß er bereits durch siedendes Wasser, Säuren oder Basen wieder abgespalten wird. Wegen dieser leichten Rückspaltung soll *N*-Hydroxymethyl-*p*-toluolsulfonamid nach HUG nicht mit Diäthylamin oder Piperidin kondensiert werden können. Andererseits beschreibt W. I. WEAVER¹⁰⁾ die erfolgreiche Synthese von *N*-Morpholinomethyl-sulfonamiden durch Umsetzung von vorgebildetem Morpholinomethanol mit Benzol- und *p*-Toluolsulfonamid in siedendem Dioxan, Wasser oder wäßr. Äthanol.

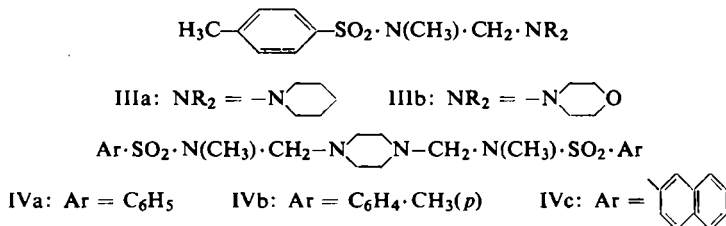
In eigenen Versuchen wurden bei Umsetzungen von Benzolsulfonamid mit Formaldehyd und Dimethylamin bzw. von β -Naphthalinsulfonamid mit Formaldehyd und Dimethylamin oder Morpholin keine definierten Produkte erhalten. Dagegen konnten aus Benzolsulfonamid, Formaldehyd und Piperidin, Morpholin bzw. Piperazin zum

1) A. EINHORN, Liebigs Ann. Chem. **343**, 207 [1905]; **361**, 113 [1908].2) H. HELLMANN und G. HAAS, Chem. Ber. **90**, 50 [1957].3) F. SACHS, Ber. deutsch. chem. Ges. **31**, 3233 [1898]; A. ATKINSON, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1329.4) H. HELLMANN und I. LÖSCHMANN, Chem. Ber. **87**, 1684 [1954].5) H. HELLMANN und G. HAAS, Chem. Ber. **90**, 53, 444, 1357 [1957].6) Vgl. Schlußbemerkung bei H. HELLMANN, Angew. Chem. **69**, 463 [1957].7) Dtsch. Reichs-Pat. 359 676 [1922], 369 644 [1923], Farbwerke Hoechst, vorm. Meister, Lucius & Brüning, C. **1923** II, 340, 922.8) F. CH. WOOD und A. E. BATTYE, Chem. and Ind. **52**, 346 [1933].9) Bull. Soc. chim. France [5] **1**, 990 [1934].10) W. I. WEAVER, J. K. SIMONS und W. E. BALDWIN, J. Amer. chem. Soc. **66**, 222 [1944].

Teil in quantitativer Ausbeute die erwarteten N-Mannich-Basen Ia, Ib, IIa gewonnen werden. Auch β -Naphthalinsulfonamid ließ sich durch Verwendung von Piperazin aminomethylieren (IIb).

Die genannten N-Aminomethyl-sulfonamide sind gut kristallisierende Substanzen, die unter Zersetzung und Aminentwicklung schmelzen. Durch kalte verd. Säuren werden sie unter Rückbildung der eingesetzten Amide zersetzt (rückläufige Mannich-Reaktionen).

Auch bei Anwendung eines großen Überschusses an Formaldehyd und Piperidin erhält man bei der Kondensation mit Benzolsulfonamid nur *Mono-N*-piperidinomethyl-benzolsulfonamid (Ia) und keine Spur von disubstituiertem Produkt. Die Behandlung von Morpholinomethyl-benzolsulfonamid (Ib) mit Formaldehyd und Piperazin führt ebenfalls nicht zur Einführung einer zweiten Aminomethyl-Gruppe in das Molekül; man bekommt statt des disubstituierten Sulfonamids in diesem Falle *N,N'*-Bis-[benzolsulfonylamino-methyl]-piperazin (IIa). Es wurde daraufhin untersucht, ob *N*-substituierte Sulfonamide überhaupt aminomethylierbar sind (*N*-substituierte offenkettige Carbonamide konnten bisher trotz vielfacher Versuche nicht aminomethyliert werden). Bei den Versuchen zur Kondensation von Benzol- bzw. *p*-Toluolsulfanilid mit Formaldehyd und Dimethylamin oder Piperazin wurden die unveränderten Sulfanilide zurückerhalten. Auch die Umsetzungen von *p*-Toluolsulfonsäure-methylamid mit Formaldehyd und Dimethylamin bei verschiedenen pH -Werten oder mit vorgebildetem Dimethylaminomethanol führten zu keiner Amid-Mannich-Base. Dagegen ließ sich *p*-Toluolsulfonsäure-methylamid mit Formaldehyd und Piperidin, Morpholin bzw. Piperazin ebenso glatt zu den Basen IIIa, IIIb, IVb kondensieren, wie Benzolsulfonsäure-methylamid oder β -Naphthalinsulfonsäure-methylamid mit Formaldehyd und Piperazin zu IVa und IVc.

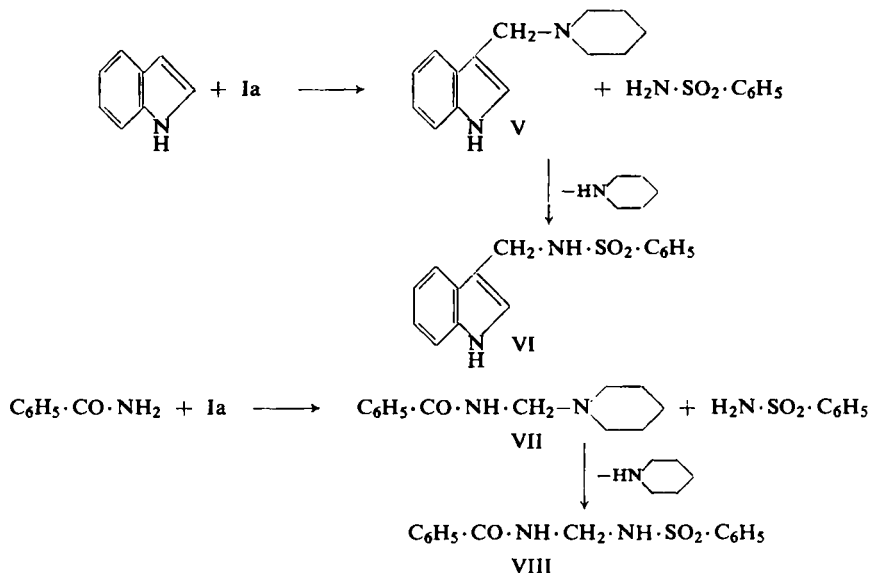


Disulfimide sind unter den Bedingungen der Aminomethylierungsreaktion zu wenig nucleophil, um als „acide“ Komponente fungieren zu können; sie reagieren mit dem zugesetzten Amin unter Salzbildung. In Umsetzungen mit Di-*p*-toluolsulfimid und Piperidin wurde das Piperidiniumsalz (Schmp. 181–181,5°), entsprechend mit *p*-Toluidin das *p*-Toluidiniumsalz (Schmp. 181°) isoliert.

KONDENSATIONSVERSUCHE MIT *N*-PIPERIDINOMETHYL-BENZOLSULFONAMID

Da die tert. Mannich-Basen der prim. Sulfonamide vom Typ I am Amidstickstoff noch ein bewegliches Wasserstoffatom besitzen, sollten sie ebenso wie die entsprechenden Carbonamid-Derivate für Amidomethylierungen verwendbar sein. Die Praxis hat jedoch gezeigt, daß sie schlechte Amidomethylierungsmittel sind, weil sie eine zu

große Tendenz zu Transaminomethylierungen besitzen. Bei den Versuchen zur Kondensation von *N*-Piperidinomethyl-benzolsulfonamid (Ia) mit Indol bzw. Benzamid wurden als Reaktionsprodukte nur 3-Piperidinomethyl-indol (V) bzw. *N*-Piperidinomethyl-benzamid (VII) neben Benzolsulfonamid gefunden.



In den beschriebenen Beispielen, bei denen eine instabile Mannich-Base in eine stabilere übergeht, werden kondensationsfähige Verbindungen (V bzw. VII) erhalten, welche bei hinreichend langer Reaktionsdauer Piperidin abspalten und statt dessen das freigewordene Benzolsulfonamid unter Bildung von *N*-[Indolyl-(3)-methyl]-benzolsulfonamid (VI) bzw. *N*-Benzaminomethyl-benzolsulfonamid (VIII) aufnehmen. Derartige Reaktionsfolgen sind im Prinzip bereits bekannt^{11,12)}.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, den FARBENFABRIKEN BAYER für großzügige Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *N*-Piperidinomethyl-benzolsulfonamid (Ia): Die Suspension von 31.4 g (0.2 Mol) Benzolsulfonamid in Wasser wird mit 20 ccm (0.2 Mol) Piperidin und 16 ccm (0.2 Mol) Formalin versetzt. Das unter starker Wärmeentwicklung entstehende Reaktionsprodukt fällt mitunter ölig an, kristallisiert aber beim Anreiben rasch durch. Nach Abfiltrieren und Auswaschen mit Wasser und Äther werden 50.5 g (99 % d. Th.) der Mannich-Base Ia erhalten. Nadeln (aus wäbr. Alkohol), Schmp. 84.5–85.5° (Zers.); Reinausbeute 42 g (84.5 % d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (254.3) Ber. C 56.66 H 7.13 N 11.02 S 12.60

Gef. C 56.60 H 7.43 N 10.94 S 12.32

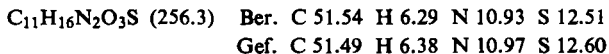
11) H. HELLMANN, G. HALLMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

12) H. HELLMANN, I. LÖSCHMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. 87, 1690 [1954].

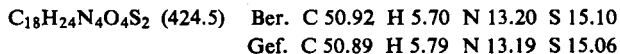
Bei 30 Min. langem Stehenlassen von 2.54 g (0.01 Mol) von Ia in 15 ccm $2/3n$ HCl bei Zimmertemperatur scheiden sich 1.35 g (85 % d. Th.) Benzolsulfonamid ab.

Auch nach 1 stdg. Erwärmen von 0.01 Mol Benzolsulfonamid mit 0.02 Mol Piperidin und 0.02 Mol Formalin in alkoholischer Lösung auf 60°, Abdestillieren des Alkohols i. Vak. und Kühlen des Reaktionsgemisches auf 0° wurde nur Ia erhalten.

2. *N-Morpholinomethyl-benzolsulfonamid (Ib)* wurde analog Ia dargestellt; Ausb. 94 % d. Th., Schmp. 80–80.5° (Zers.).

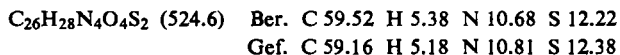


3. *N,N'-Bis-[benzolsulfonylamino-methyl]-piperazin (IIa)*: 1.57 g (0.01 Mol) *Benzolsulfonamid* und 0.97 g (0.005 Mol) *Piperazin-hexahydrat* werden in Alkohol gelöst und mit 0.8 ccm (0.01 Mol) *Formalin* versetzt. Im Verlaufe weniger Min. scheidet sich *IIa* kristallin ab. Nach Abfiltrieren und Auskochen mit Wasser und Alkohol ist die Verbindung analysenrein; Schmp. 192.5–193° (Zers.).

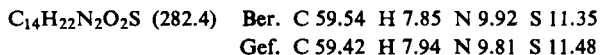


4. *Kondensationsversuch von N-Morpholinomethyl-benzolsulfonamid (Ib) mit Formaldehyd und Piperazin*: 2.54 g (0.01 Mol) Ib und 0.97 g (0.005 Mol) Piperazin-hexahydrat wurden in Alkohol gelöst und mit 0.8 ccm (0.01 Mol) Formalin versetzt. Im Verlaufe weniger Min. trat eine Fällung ein. Das abfiltrierte und mit Alkohol ausgewaschene Produkt erwies sich auf Grund des Schmp. und Misch-Schmp. als *N,N'-Bis-[benzolsulfonylamino-methyl]-piperazin (IIa)*; die Umsetzung verlief praktisch quantitativ.

5. *N,N'-Bis-[β-naphthalinsulfonylamino-methyl]-piperazin (IIb)*: Die Lösung von 2.07 g (0.01 Mol) β-Naphthalinsulfonamid und 0.97 g (0.005 Mol) Piperazin-hexahydrat in Alkohol wird mit 0.8 ccm (0.01 Mol) Formalin versetzt; das Reaktionsprodukt scheidet sich dabei rasch kristallin ab. Rohausbeute: 1.5 g (58 % d. Th.). Durch Versetzen der Mutterlauge mit Wasser wird eine weitere, durch β-Naphthalinsulfonamid verunreinigte Fraktion der Mannich-Base *IIb* gewonnen. Blättchen aus Alkohol, die sich ab 173° gelb färben und bei 187–188° unter Zers. schmelzen.

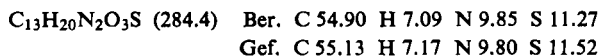


6. *N-Piperidinomethyl-p-toluolsulfonsäure-methylamid (IIIa)*: 3.78 g (0.02 Mol) *p-Toluolsulfonsäure-methylamid* werden mit 2 ccm (0.02 Mol) Piperidin und 1.6 ccm (0.02 Mol) Formalin verrieben, das abgeschiedene, einer Kristallisation aus Lösungsmittelgemischen sich hartnäckig widersetzen Öl wird mit Benzol extrahiert und der mit Na₂SO₄ getrocknete Extrakt i. Vak. auf dem Dampfbad vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand kristallisiert dann nach mehreren Tagen bei Zimmertemperatur zu einer bei 45–50° schmelzenden Verbindung. Diese Kristalle wurden bei einem gleichartigen Ansatz als Impfkristalle benutzt, worauf das Reaktionsgemisch innerhalb weniger Min. durchkristallisierte. Nach Abpressen und Trocknen i. Vak. über P₂O₅ 5.60 g (99.1 % d. Th.) kleiner Balken oder Blättchen vom Schmp. 52.5–53.5° (Zers.) (Petroläther).

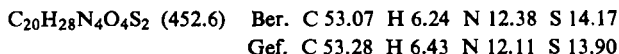


7. *N-Morpholinomethyl-p-toluolsulfonsäure-methylamid (IIIb)*: Die Lösung von 3.78 g (0.02 Mol) *p-Toluolsulfonsäure-methylamid* in wenig Methanol wird mit einem Gemisch aus 1.6 ccm (0.02 Mol) Formalin und 1.8 ccm (0.02 Mol) Morpholin versetzt. Nach Kühlen

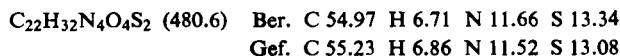
auf 0° und Abfiltrieren werden 4.14 g (72.8 % d. Th.) Kristalle erhalten, die aus absol. Benzol oder absol. Benzol/Petroläther Bälkchen vom Schmp. 88.5–89° (Zers.) bilden.



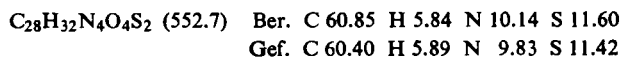
8. *N,N'*-Bis-[(methyl-benzolsulfonyl-amino)-methyl]-piperazin (IVa): 1.71 g (0.01 Mol) Benzolsulfonsäure-methylamid werden in äthanol. oder methanol. Lösung mit 0.97 g (0.005 Mol) Piperazin-hexahydrat und 0.8 ccm (0.01 Mol) Formalin versetzt; das auskristallisierende Reaktionsprodukt wird abfiltriert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 169–169.5° (Zers.).



9. *N,N'*-Bis-[(methyl-*p*-toluolsulfonyl-amino)-methyl]-piperazin (IVb): 1.89 g (0.01 Mol) *p*-Toluolsulfonsäure-methylamid und 0.97 g (0.005 Mol) Piperazin-hexahydrat werden in wenig Alkohol gelöst und mit 0.8 ccm (0.01 Mol) Formalin versetzt; innerhalb weniger Min. kristallisiert das Kondensationsprodukt aus. Es wird abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und aus Benzol oder Chloroform/Petroläther umkristallisiert; Schmp. 182.5–183.5° (Zers.).



10. *N,N'*-Bis-[(methyl- β -naphthalinsulfonyl-amino)-methyl]-piperazin (IVc): Die Lösung von 4.42 g (0.02 Mol) β -Naphthalinsulfonsäure-methylamid und 1.94 g (0.01 Mol) Piperazin-hexahydrat in Alkohol wird mit 1.6 ccm (0.02 Mol) Formalin versetzt. Innerhalb von 1 Min. kristallisiert das Reaktionsprodukt aus, das abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet wird. Ausb. 1.19 g (94 % d. Th.). Aus Alkohol und Chloroform Schmp. 194–194.5° (Zers.).



11. Kondensationsversuche mit *N*-Piperidinomethyl-benzolsulfonamid (Ia) und Indol

a) Die Lösung von 1.17 g (0.01 Mol) Indol und 2.54 g (0.01 Mol) Ia in 20 ccm absol. Xylol wird in Gegenwart von 200 mg gepulvertem NaOH 1½ Stdn. gekocht, heiß abfiltriert und der in Wasser gelöste Rückstand mit 2*n* HCl angesäuert. Die hierbei anfallende Substanz ergibt nach Waschen mit Alkohol einen Schmp. und Misch-Schmp. mit Benzolsulfonamid von 148–151°. Ausb. 0.8 g (51 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Mannich-Base).

Aus dem Xylol-Filtrat kristallisieren nach Abkühlen auf 0° 1.14 g aus. Schmp. 158–160° (aus Alkohol). Im Gemisch mit 3-Piperidinomethyl-indol (V) zeigt dieses Produkt keine Schmp.-Depression.

b) Bei einem analogen Versuch wurden die Komponenten 9½ Stdn. gekocht und aus dem Rückstand des Reaktionsgemisches durch Lösen in Wasser und Ansäuern 0.78 g (50 % d. Th.) Benzolsulfonamid isoliert. Aus dem Filtrat kristallisierten bei 0° 1.72 g aus, die nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol und Benzol 0.61 g (21.3 % d. Th.) *N*-[Indolyl-(3)-methyl]-benzolsulfonamid (VI), Schmp. 163°, ergaben; keine Schmp.-Depression mit einer authent. Probe¹³⁾.

12. Kondensationsversuche mit *N*-Piperidinomethyl-benzolsulfonamid (Ia) und Benzamid

a) 2.54 g (0.01 Mol) Ia und 1.21 g (0.01 Mol) Benzamid wurden in 15 ccm Xylol unter Durchleiten eines Stickstoffstromes rückfließend gekocht. Nach 30·Min. wurde die klare

¹³⁾ J. J. LICARI und G. DOUGHERTY, J. Amer. chem. Soc. 76, 4039 [1954].

Lösung auf 0° gekühlt und von 2.67 g eines Substanzgemisches abfiltriert. Durch Suspendieren des Kristallisats in 10 ccm Wasser, Versetzen mit 5 ccm 2*n* HCl und mehrstündiges Stehenlassen bei Zimmertemperatur blieben nach Abfiltrieren und Auswaschen mit 10 ccm Wasser 1.33 g Substanz ungelöst. Aus dem sauren Filtrat kristallisierten nach Neutralisieren mit 2*n* NaOH gegen Phenolphthalein Blättchen vom Schmp. 128–130°, die im Gemisch mit *N*-Piperidinomethyl-benzamid (VII) keine Schmp.-Depression ergaben. Ausb. 0.73 g (33.5 %, bezogen auf eingesetzte Mannich-Base).

Aus der in Säure nicht gelösten Substanz wurden durch Auskochen mit Äther 0.64 g (0.004 Mol) *Benzolsulfonamid* extrahiert; der Rückstand hatte nach Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmp. (und Misch-Schmp. mit *N*-Benzaminomethyl-benzolsulfonamid (VIII)²⁾) von 159–160°. Ausb. 0.32 g (11 %, bezogen auf eingesetzte Mannich-Base).

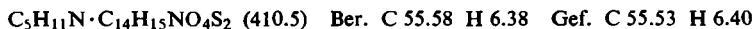
b) 2.54 g (0.01 Mol) *Ia* und 1.21 g (0.01 Mol) *Benzamid* wurden wie bei a) 30 Min. unter Rückfluß gekocht, gekühlt, abfiltriert, der Rückstand mit 10 ccm Wasser und 5 ccm 2*n* NaOH digeriert und das zurückbleibende *N*-Piperidinomethyl-benzamid durch Lösen in Säure und Wiederausfällen mit Lauge gereinigt. Ausb. 0.67 g (31 %, bezogen auf eingesetzte Mannich-Base), Schmp. und Misch-Schmp. 129–130°. Aus dem alkalischen Filtrat kristallisierten nach Neutralisieren mit 2*n* HCl 1.06 g eines Substanzgemisches. Durch Kochen mit Äther wurden hieraus 0.74 g (0.005 Mol) *Benzolsulfonamid* entfernt. Der Rückstand bestand, dem Misch-Schmp. zufolge, aus VIII. Ausb. 0.32 g (11 % d. Th.).

1½stdg. Rückflußkochen der Komponenten (auch in Gegenwart katalytischer Mengen NaOH) änderte die Ausbeuten an Benzamid-Mannich-Base und Alkylierungsprodukt nicht wesentlich. Nach 14stdg. Kochen in Xylol konnte aus dem Reaktionsgemisch jedoch kein Piperidinomethyl-benzamid mehr isoliert werden, sondern nur noch Benzaminomethyl-benzolsulfonamid und Benzolsulfonamid.

13. Kondensationsversuch von Di-*p*-toluolsulfimid mit Formaldehyd und Piperidin

a) Durch Umsetzung von 3.25 g (0.01 Mol) *Di-p-toluolsulfimid* mit 1 ccm (0.01 Mol) *Piperidin* und 0.8 ccm (0.01 Mol) *Formalin* wurden 2.9 g Rohprodukt erhalten. Aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 181–181.5°.

b) 3.25 g (0.01 Mol) des *Disulfimids* wurden mit 1.2 ccm (0.012 Mol) *Piperidin* zur Reaktion gebracht und das resultierende Kristallisat mit Alkohol gewaschen. Ausb. 3.85 g (94 % d. Th.); Schmp. 181–181.5°; keine Schmp.-Erniedrigung mit dem unter a) erhaltenen *Piperidiniumsalz des Di-p-toluolsulfimids*.



14. Kondensationsversuch von Di-*p*-toluolsulfimid mit Formaldehyd und *p*-Toluidin

a) 1.25 g (0.01 Mol) *p-Toluidin* und 0.8 ccm (0.01 Mol) *Formalin* wurden mit 3.25 g (0.01 Mol) *Di-p-toluolsulfimid* in Gegenwart von Alkohol oder Benzol zur Reaktion gebracht. Das innerhalb von 1 Min. erstarrende Gemisch wurde abgepreßt und mit Alkohol gewaschen, Rohausbeute 3.7 g, Schmp. (aus Alkohol) 179–181.5°.

b) Dieselbe Verbindung wurde durch Umsetzung der alkoholischen Lösungen von 1.62 g (0.005 Mol) *Di-p-toluolsulfimid* und 0.62 g (0.005 Mol) *p-Toluidin* erhalten. Ausb. 2.06 g (95 % d. Th.); keine Schmp.-Depression mit dem unter a) dargestellten *p-Toluidiniumsalz des Di-p-toluolsulfimids*.

