

HORST BÖHME, ALFRED DICK und GERD DRIESEN

Über Darstellung und Umsetzungen von *N*-Alkyl-*N*-hydroxymethyl- und *N*-Alkyl-*N*-chlormethyl-carbonsäureamiden

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 28. Dezember 1960)

N-Alkylierte Carbonsäureamide reagieren mit Formaldehyd unter Bildung der zugehörigen *N*-Hydroxymethyl-Verbindungen, die sich weiter in *N*-Alkyl-*N*-chlormethyl-carbonsäureamide überführen lassen. Beide Verbindungstypen eignen sich zur Amidomethylierung von Aromaten; die erhaltenen Acylverbindungen lassen sich in üblicher Weise verseifen, womit sekundäre Amine auf einem neuen Weg zugänglich sind.

Carbonsäureamide lassen sich durch Anlagerung von Formaldehyd in *N*-Methylol-carbonsäureamide überführen, die einerseits Ausgangsstoffe zur Amidomethylierung nach TSCHERNIAC-EINHORN darstellen und andererseits durch Einwirkung von PCl_5 leicht in *N*-Chlormethyl-carbonsäureamide übergeführt werden können, die gleichfalls vielseitig anwendbare Zwischenprodukte sind¹⁾. Nach A. EINHORN²⁾ bilden *N*-Alkyl-carbonsäureamide keine Methylolverbindungen. Diese Angabe, die auch in neuesten Zusammenfassungen³⁾ zu finden ist, schien einer Nachprüfung zu bedürfen; in der Patentliteratur sind nämlich Reaktionen beschrieben, bei welchen intermediär derartige *N*-Alkyl-*N*-hydroxymethyl-carbonsäureamide auftreten dürften⁴⁾.

Erhitzt man äquimolare Mengen *N*-Methylacetamid (I) und Paraformaldehyd im Einschlußrohr auf 120–150° oder bei Gegenwart geringer Mengen Kaliumcarbonat auf 110°, so erhält man ein homogenes, bräunlich-gelb gefärbtes Reaktionsprodukt von sirupartiger Konsistenz, das mit Wasser, Äthanol oder Dioxan mischbar ist und beim Versuch einer Destillation unter Abgabe von Formaldehyd zerfällt. Daß *N*-Methyl-*N*-hydroxymethylacetamid (VI) vorliegt, erkennt man einmal daran, daß eine Tscherniac-Einhorn-Kondensation mit β -Naphthol in 95-proz. Ausbeute 1-[*N*-Methylacetamidomethyl]-naphthol-(2) (XXV) liefert und daß die Umsetzung mit Benzol bei Gegenwart von Bortrifluorid zu *N*-Methyl-*N*-benzylacetamid (XVI) führt. Es gelingt auch, die Hydroxymethylverbindung durch Umsetzung mit PCl_5 unter Dioxan in *N*-Methyl-*N*-chlormethylacetamid (XI) zu überführen, eine gleichfalls

¹⁾ Vgl. H. HELLMANN, Angew. Chem. 69, 463 [1957]; H. BÖHME, R. BROESE, A. DICK, F. EIDEN und D. SCHÜNEMANN, Chem. Ber. 92, 1599 [1959].

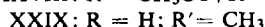
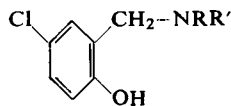
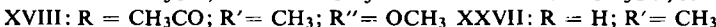
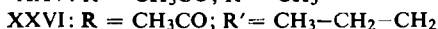
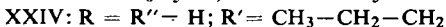
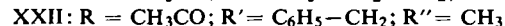
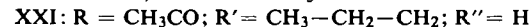
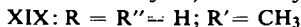
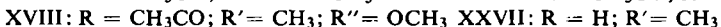
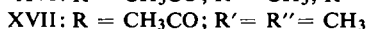
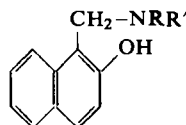
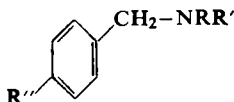
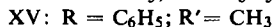
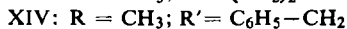
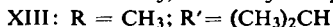
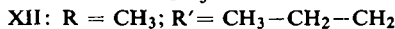
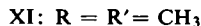
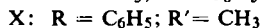
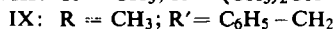
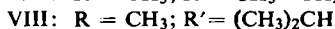
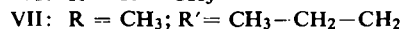
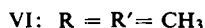
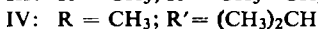
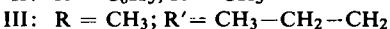
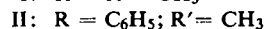
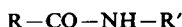
²⁾ Liebigs Ann. Chem. 343, 207 [1905].

³⁾ z. B. R. SCHRÖTER in Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Bd. XI/1, S. 795, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1957.

⁴⁾ z. B. IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES Ltd. und A. W. BALDWIN und H. A. PIGGOTT, Engl. Pat. 471130 vom 27. 2. 1936, C. 1937 II, 3836; I. G. FARBENINDUSTRIE A. G., Franz. Pat. 847599 vom 15. 12. 1938, C. 1940 I, 2094; S. R. BUC (GENERAL ANILINE & FILM Corp.), Amer. Pat. 2652403 vom 15. 9. 1953, C. A. 48, 11495 [1954].

ölige, nicht unzersetzt destillierbare Substanz, die ähnlich wie die von E. CHERBULIEZ⁵⁾ untersuchten *N*-Chlormethyl-Verbindungen mit Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid das bereits genannte *N*-Methyl-*N*-benzyl-acetamid (XVI) lieferte. Entsprechend reagierte Toluol unter Substitution in *p*-Stellung zu *N*-Methyl-*N*-[4-methylbenzyl]-acetamid (XVII) und Anisol zu *N*-Methyl-*N*-[4-methoxybenzyl]-acetamid (XVIII); *p*-Chlorphenol lieferte *N*-Methyl-*N*-[2-hydroxy-5-chlorbenzyl]-acetamid (XXVIII). Der Konstitutionsbeweis ließ sich durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung erbringen, die zu den entsprechend substituierten Benzoesäuren, um beim letzten Beispiel zu bleiben, zu 5-Chlor-salicylsäure, führte.

Analoge Umsetzungen ließen sich auch mit *N*-Methyl-benzamid (II) durchführen, sowie mit Acetamiden, die durch größere Alkylreste oder Aralkylgruppen am Stickstoff monosubstituiert sind (z. B. III–V). Da die Verseifung der erhaltenen Acylamine keine Schwierigkeiten macht, verdienen diese Umsetzungen allgemeineres Interesse, eröffnen sie doch einen neuen Weg zur Darstellung sekundärer Amine, wie die Beispiele XIX, XX, XXIV, XXVII und XXIX zeigen.



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und den FARBERKEN HOECHST AG sind wir für die Förderung unserer Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

⁵⁾ Helv. chim. Acta 5, 678 [1922]; 8, 567 [1925].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Alkyl-N-hydroxymethyl-carbonsäureamide: 1. 30.0 g *Paraformaldehyd* und 73.0 g *N-Methyl-acetamid* wurden im Einschlußrohr mehrere Stdn. zunächst auf 120° und dann auf 145° erhitzt. In quantitativer Ausbeute wurde *VI* als bräunlichgelbe, klare, nicht destillierbare Flüssigkeit von sirupartiger Konsistenz erhalten, die in Äthanol und Dioxan, nicht aber in Äther löslich war.

2. 20.2 g *N-n-Propyl-acetamid* wurden mit 6.0 g *Paraformaldehyd* und 0.2 g wasserfreiem Kaliumcarbonat im Ölbad auf 100–110° erhitzt, bis nach etwa 3 Stdn. vollständige Lösung eingetreten war. Nach dem Erkalten wurde in Chloroform aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, wobei *VII* als hellgelbe, viskose Flüssigkeit hinterblieb, die mit Äthanol, Chloroform und Dioxan mischbar war.

Analog wurden *VIII* und *IX* als Öle gewonnen, sowie *X*, das salbenartige Konsistenz zeigte.

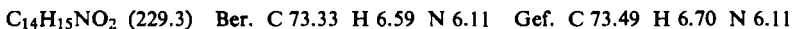
N-Alkyl-N-chlormethyl-carbonsäureamide: Der Suspension von 20.8 g PCl_5 in 100 ccm absol. Dioxan ließ man innerhalb von 30 Min. unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz 13.1 g *N-Isopropyl-N-hydroxymethyl-acetamid* (*VIII*) in 20 ccm Dioxan zutropfen. Anschließend wurde noch 30 Min. bei 30–40° weitergerührt, sodann bei gleicher Temperatur im Wasserstrahlvakuum soweit als möglich eingeeengt und schließlich der Rest des Phosphoroxychlorids bei 40°/0.1 Torr entfernt. Es hinterblieb in quantitativer Ausbeute *XIII* als dunkelgelbes, in Dioxan und Nitrobenzol lösliches, in Äther unlösliches Öl, das beim Versuch einer Destillation zersetzt wurde.



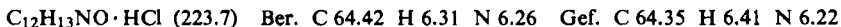
Analog wurden dargestellt:

XI	C_4H_8ClNO	(121.6)	Ber. Cl 29.16	Gef. Cl 29.59
XII	$C_6H_{12}ClNO$	(149.6)	Ber. Cl 23.70	Gef. Cl 23.16
XIV	$C_{10}H_{12}ClNO$	(197.7)	Ber. Cl 17.94	Gef. Cl 17.48
XV	$C_9H_{10}ClNO$	(183.6)	Ber. Cl 19.31	Gef. Cl 20.02

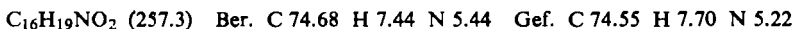
1-[N-Methyl-acetamidomethyl]-naphthol-(2) (*XXV*): Zur Lösung von 3.1 g *VI* und 4.3 g β -Naphthol in 15 ccm Äthanol wurden 2 ccm 38-proz. Salzsäure gegeben. Nach 3 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur hatten sich 6.5 g (94% d. Th.) *XXV* als farblose Kristalle vom Schmp. 194° abgeschieden⁶⁾.



Erhitzte man 4.5 g *XXV* mit 40 ccm 10-proz. äthanol-wäßr. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß, verdampfte anschließend zur Trockne und reinigte den rotgefärbten Rückstand durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Äther, so wurde das *Hydrochlorid* von *XXVII* in farblosen Nadeln vom Schmp. 213° erhalten⁶⁾. Ausb. 3.2 g (76% d. Th.).



Analog wurde *XXVI* in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 177° (aus Äthanol) erhalten.

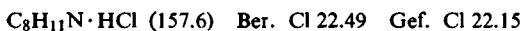


N-Methyl-N-benzyl-acetamid (*XVI*): 20.6 g *VI* wurden in 100 ccm absol. Benzol suspendiert und unter Rühren langsam Borfluorid eingeleitet, wobei mit Wasser gekühlt wurde, wenn die Temperatur des Gemisches über 60° stieg. Die Reaktion war beendet, wenn keine Erwärmung mehr zu beobachten war und Borfluorid aus dem Kühler entwich. Unter Eiskühlung

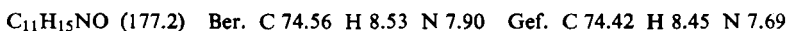
⁶⁾ Auf anderem Wege gewonnen von W. J. BURKE, M. J. KOLBEZEN und C. W. STEPHENS, J. Amer. chem. Soc. 74, 3601 [1952].

wurde sodann Eiswasser zugefügt, getrennt und die wäbr. Phase ausgeäthert. Äther- und Benzollösung wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand fraktioniert. *XVI* bildete ein farbloses Öl, Sdp._{0,2} 91–93°, das bald erstarrte; Schmp. 40–41°⁷⁾. Ausb. 22.0 g (68% d. Th.).

Durch mehrstündiges Erhitzen von 3.2 g *XVI* mit 10 ccm Salzsäure unter Rückfluß, Einengen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol/Äther wurden 2.7 g (82% d. Th.) *Hydrochlorid von XIX* in farblosen Nadeln vom Schmp. 173–174°⁸⁾ erhalten.



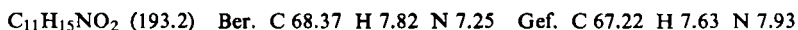
N-Methyl-N-[4-methyl-benzyl]-acetamid (XVII): Zum Gemisch von 13.3 g Aluminiumchlorid und 50 ccm absol. *Toluol* wurden unter Rühren 12.2 g *XI* so langsam fließen lassen, daß bei lebhafter Chlorwasserstoffentwicklung die Temperatur des Gemisches nicht über 50° stieg. Anschließend wurde noch 1 Stde. auf 70° erwärmt, sodann auf Eis gegossen, abgetrennt und die wäbr. Phase ausgeäthert. Äther- und Benzollösung wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand fraktioniert. Farbloses Öl, Sdp._{0,2} 112–114°, Ausb. 11.0 g (62% d. Th.).



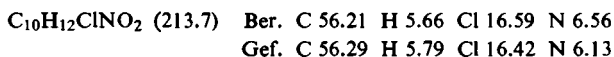
Durch mehrstündiges Erhitzen von 3.5 g *XVII* mit einem Gemisch von 10 ccm Salzsäure und 10 ccm Äthanol, Einengen und Umkristallisieren aus Äthanol/Äther wurden 3.0 g (88% d. Th.) *Hydrochlorid von XX* in farblosen Nadeln vom Schmp. 173–174°⁹⁾ erhalten.



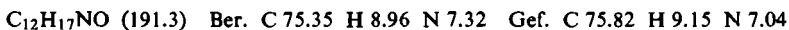
Durch analoge Friedel-Crafts-Reaktionen wurde auch *XVI* erhalten sowie *XVIII* als leicht orange gefärbtes Öl, Sdp._{0,2} 115–118° (geringe Zers.).



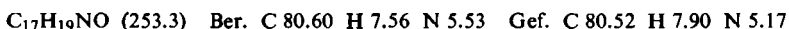
XXVIII, farblose Kristalle, Schmp. 120–121° (aus Ligroin), die sich bei 10⁻² Torr/Luftbad 145–150° destillieren ließen.



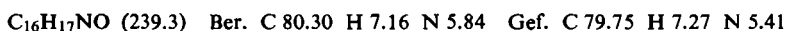
XXI, farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,1} 108–110°.



XXII, gelbliches, viskoses Öl, das sich bei 10⁻² Torr/Luftbad 123–128° destillieren ließ.

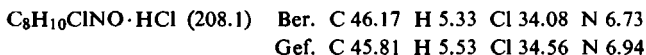


XXIII, farbloses, viskoses Öl, das sich bei 10⁻² Torr/Luftbad 104–108° destillieren ließ.



Durch Erhitzen der Acylverbindungen mit wäbrig-äthanol. Salzsäure wurden die *Hydrochloride* erhalten von

XXIX, farblose Nadeln, Schmp. 161° (aus Aceton/Äther).



XXIV, farblose Nadeln, Schmp. 172–173° (aus Äthanol/Äther).



⁷⁾ Vgl. E. L. HOLMES und C. K. INGOLD, J. chem. Soc. [London] 1925, 1818.

⁸⁾ H. EMDE, Arch. Pharmaz. 247, 366 [1909].

⁹⁾ J. v. BRAUN und H. ENGEL, Liebigs Ann. Chem. 436, 310 [1924].