

Horst Böhme und Günter Fuchs

## Über Darstellung und Umsetzungen von Formamidomethyl-aminen, -sulfiden und -sulfonen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 15. April 1970)

Durch Kondensation von Formamid, Formaldehyd und sekundären Aminen wurden Formamidomethyl-dialkyl-amine (**1**) gewonnen, die mit Alkylhalogeniden Quartärsalze vom Typ **2** ergaben. — Trimethyl-formamidomethyl-ammoniumbromid (**2**) reagierte mit Alkyl- oder Arylmercaptiden zu Formamidomethyl-sulfiden (**3**), mit Sulfiniten zu Formamidomethyl-sulfonen (**4**) und mit Phthalimidkalium zu *N*-Formamidomethyl-phthalimid (**6**). Durch Wasserabspaltung wurde aus **4d** Isocyanomethyl-phenyl-sulfon (**5d**), aus **6** *N*-Isocyanomethyl-phthalimid (**9**) dargestellt. **5d** und **9** wurden durch die Isonitrilbande im IR und durch Überführung in die Tetrazolderivate **7d** bzw. **8** charakterisiert.

### Preparation and Reactions of (Formamidomethyl)amines, -sulfides, and -sulfones

(Formamidomethyl)dialkylamines (**1**) were synthesised by condensation of formamide with formaldehyde and secondary amines. Treatment of **1** with alkylhalides yielded quarternary ammonium salts. — Trimethyl(formamidomethyl)ammonium bromide (**2**) was reacted with alkyl- or arylmercaptides to give formamidomethyl sulfides (**3**), with sulfinites to give formamidomethyl sulfones (**4**), and with potassium phthalimide to give *N*-(formamidomethyl)-phthalimide (**6**). Elimination of water resulted in the formation of (isocyanomethyl)phenyl sulfone (**5d**) from **4d** and *N*-(isocyanomethyl)phthalimide (**9**) from **6**. Compounds **5d** and **9** were characterized by the isonitrile peak in the i. r. spectrum and by reaction to the corresponding tetrazole derivatives **7d** and **8**, respectively.

Dialkyl-acylamidomethyl-amine sind in großer Zahl seit längerer Zeit bekannt, beispielsweise die von *Einhorn*<sup>1)</sup> aus Benzamid, Formaldehyd und sekundären Aminen gewonnenen Kondensationsprodukte. Beschrieben wurden in jüngster Zeit auch Derivate von Mono-alkyl- und -aryl-formamiden<sup>2)</sup>, während analoge Umsetzungen mit Formamid selbst bisher anscheinend nicht versucht wurden. Uns interessierten die dabei zu erwartenden Reaktionsprodukte insbesondere als Ausgangsmaterial für die bisher gleichfalls nicht bekannten Dialkylaminomethyl-isocyanide.

Dialkyl-formamidomethyl-amine (**1**) ließen sich ohne Schwierigkeiten durch Kondensation äquimolarer Mengen Formamid, Formaldehyd und sek. Amine gewinnen;

<sup>1)</sup> *A. Einhorn*, Liebigs Ann. Chem. **343**, 207 (1905). Weitere Beispiele vgl. *H. Hellmann* und *G. Opitz*,  $\alpha$ -Aminoalkylierung, S. 64, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1960.

<sup>2)</sup> *VEB Leuna-Werke*, „Walter Ulbricht“ (Erf. *M. Fedtke* und *I. Lautenbach*) D.A.S. 1 190 002, C. A. **62**, 16067 (1965); *H. Möhrle* und *P. Spillmann*, Tetrahedron [London] **25**, 5595 (1969).

sie waren je nach der Aminkomponente flüssig oder fest. Ihre IR-Spektren wiesen neben den Säureamidbanden die NH-Valenzschwingungsbande auf. Das NMR-Spektrum des Anfangsgliedes Dimethyl-formamidomethyl-amin (**1a**) zeigt im richtigen Flächenverhältnis ein Singulett für die Methylprotonen bei  $\tau$  7.77 und ein aufgespaltenes Signal für die Methylenprotonen um  $\tau$  6.0, das bei Temperaturen oberhalb 100° zum Singulett wird<sup>3)</sup>; dem Proton an der Carbonylgruppe entspricht ein Singulett bei  $\tau$  1.73, und das am Stickstoff ist in einem breiten Signal um  $\tau$  1.9 zu erkennen.

Außer Dimethylamin wurden auch Diäthyl- und Diäthanolamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Dodecahydrocarbazol und Piperazin mit Formamid und Formaldehyd kondensiert. Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindungen sind in der Tab. 1 S. 2778 aufgeführt.

Durch Alkylierung mit Methylbromid entstand aus **1a** Trimethyl-formamidomethyl-ammoniumbromid (**2**), das mit Alkyl- oder Aryl-mercaptiden unter Abspaltung von Trimethylamin Formamidomethyl-thioäther **3**, mit Salzen von Sulfinsäuren die entsprechenden Sulfone **4** bildete. Mit Phthalimidkalium reagierte **2** in ähnlicher Weise zu *N*-Formamidomethyl-phthalimid (**6**). Das gleiche unsymmetrische Amidale konnte in schlechter Ausbeute auch aus Dimethyl-formamidomethyl-amin (**1a**) durch Erhitzen mit Phthalimid in Benzol bei Gegenwart von wenig Natriumhydroxid erhalten werden.

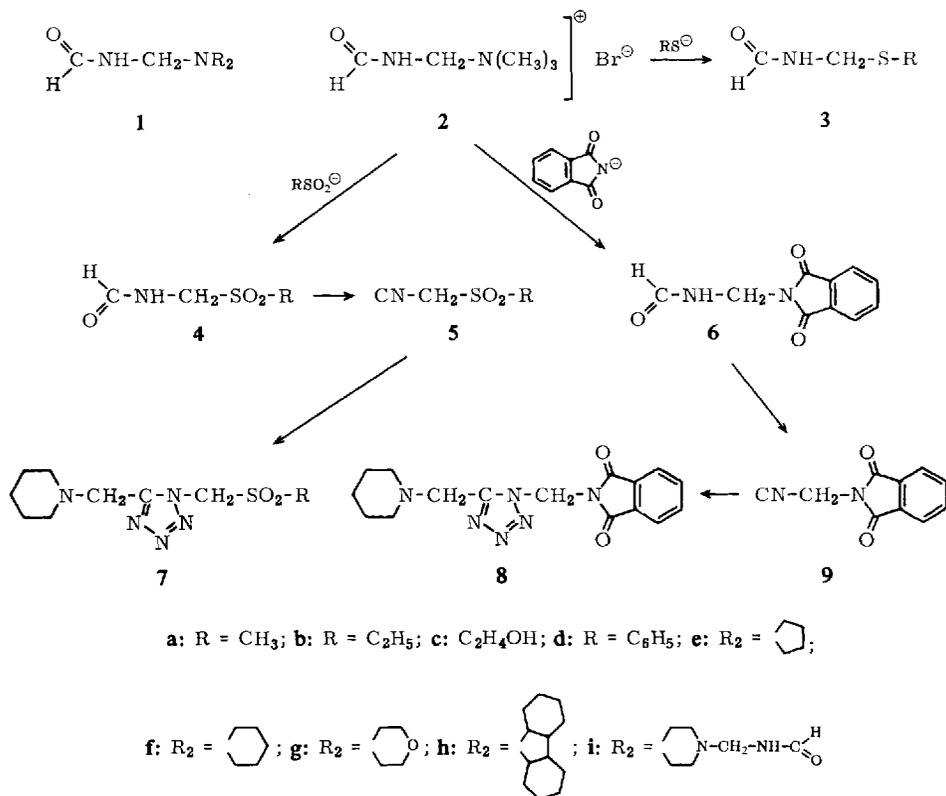
Anschließende Versuche, aus Formamidomethyl-dialkyl-aminen **1** durch Wasserabspaltung<sup>4)</sup> zu Dialkylaminomethyl-isocyaniden zu gelangen, schlugen fehl und führten zu den bereits bekannten isomeren Nitrilen, wofür eine Isomerisierung über Carbimonium-Ionen verantwortlich sein könnte. Hierfür sprach, daß aus Trimethyl-formamidomethyl-ammoniumbromid (**2**) durch Wasserabspaltung ein braunes, nicht kristallisierendes Öl erhalten wurde, das die Isonitrilbande bei 2150/cm aufwies, aber weder zu reinigen noch in charakteristische Derivate zu überführen war. Die Wasserabspaltung aus *N*-Formamidomethyl-phthalimid (**6**) lieferte hingegen das kristalline Phthalimidomethyl-isocyanid (**9**), das im IR-Spektrum die Isonitrilbande bei 2151/cm zeigte und sich mit Formaldehyd, Piperidin und Natriumazid<sup>5)</sup> in das kristalline 1-Phthalimidomethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (**8**) überführen ließ.

Erfolglos verliefen auch Versuche, aus Formamidomethyl-thioäthern (**3**) durch Wasserabspaltung Isonitrile zu gewinnen. Die Rohprodukte wiesen zwar die Isonitrilbande auf, es gelang aber keine Reinigung oder Überführung in charakteristische Derivate. Da auch hier eine Isomerisierung über Carbonium-Sulfonium-Ionen der Grund sein konnte, haben wir entsprechende Versuche mit den Sulfonen durchgeführt. Tatsächlich wurde aus Formamidomethyl-phenyl-sulfon (**4d**) das kristalline Isocyanmethyl-phenyl-sulfon (**5d**) gewonnen, das die Isonitrilbande bei 2150/cm zeigte und bei der Umsetzung mit Formaldehyd, Piperidin und Natriumazid<sup>5)</sup> 1-Phenylsulfonmethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (**7d**) lieferte.

<sup>3)</sup> Das Auftreten von Rotationsisomeren bei Formamidderivaten ist von *L. H. Piette, J. D. Ray* und *R. A. Ogg* bereits nachgewiesen worden. *J. molecular Spectroscopy* **2**, 66 (1958); *C. A.* **52**, 10714 (1958).

<sup>4)</sup> Vgl. *I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer* und *K. Offermann*, *Angew. Chem.* **77**, 492 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 472 (1965).

<sup>5)</sup> *I. Ugi* und *C. Steinbrückner*, *Chem. Ber.* **94**, 734 (1961).



Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG* für die Überlassung von Chemikalien.

### Beschreibung der Versuche

*Dimethyl-formamidomethyl-amin (1a)*: Unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser tropfte man 75.0 g 40proz. *Formaldehyd*-Lösung zu einer Mischung von 45.0 g *Formamid* und 112 g 40proz. *Dimethylamin*-Lösung. Man rührte noch 5 Stdn. bei Raumtemp. und engte anschließend i. Vak. ein. Der bei 0.05 Torr/Luftbad 62–65° destillierende, ölige Rückstand erstarrte beim Anreiben. Farblose Kristalle, Schmp. 64° (aus Essigester/Petroläther), Ausb. 74.5 g (73%).

C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (102.1) Ber. C 47.03 H 9.87 N 27.43 Gef. C 46.91 H 9.78 N 26.76

Aus 30.6 g **1a** und 28.5 g *Methylbromid* in Äther wurden 54.0 g (92%) *Trimethyl-formamidomethyl-ammoniumbromid (2)* erhalten, farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. 145° (aus Acetonitril/Äther).

C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O]Br (197.1) Ber. C 30.47 H 6.65 Br 40.54 N 14.21

Gef. C 30.23 H 6.64 Br 39.96 N 13.85

Analog **1a** wurden die in der Tab. aufgeführten Formamidomethyl-dialkyl-amine dargestellt.

## Formamidomethyl-dialkyl-amine

		Summenformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, $n_D$ Schmp. (aus)	Ausb. %	Analyse		
					C	H	N
1b	Formamidomethyl- diäthyl-amin	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (130.2)	78 – 82°/0.1 1.4611/22°	70	Ber. 55.35 Gef. 55.81	10.84 10.85	21.52 21.35
1c	Formamidomethyl- diäthanol-amin	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (162.2)	115°/14 1.4983/21°	56	Ber. 44.43 Gef. 44.59	8.70 8.68	17.27 16.85
1e	N-Formamidomethyl- pyrrolidin	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (128.2)	103°/0.05 1.4940/20°	39	Ber. 56.22 Gef. 56.29	9.45 9.35	21.86 21.13
1f	N-Formamidomethyl- piperidin	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (142.2)	100 – 105°/0.05 1.4990/21°	68	Ber. 59.12 Gef. 59.75	9.92 10.01	19.70 19.54
1g	N-Formamidomethyl- morpholin	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (144.2)	135 – 140°/1 1.4951/22°	82	Ber. 49.98 Gef. 50.08	8.39 8.56	19.43 19.30
1h	N-Formamidomethyl- dodecahydrocarbazol*	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (236.4)	106° (Ligroin)	44	Ber. 71.14 Gef. 70.92	10.22 10.15	11.85 11.67
1i	N,N'-Bis-formamido- methyl-piperazin	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (200.2)	173 – 175° (Zers.) (Isopropylalkohol)	57	Ber. 47.98 Gef. 47.62	8.05 7.90	27.98 27.44

\* Es wurde von krist. Dodecahydrocarbazol (95–98 proz. Reinheit) der Fa. Th. Schuchardt ausgegangen.

*Formamidomethyl-phenyl-sulfid* (3d): Zur Lösung von 2.3 g Natrium in 200 ccm Methanol wurden 11.0 g *Thiophenol* gegeben, sodann 19.7 g 2, und unter Rühren sowie Rückfluß erhitzt, wobei freiwerdendes Trimethylamin in vorgelegter Salzsäure aufgefangen wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Benzol extrahiert, wieder eingeeengt und fraktioniert. Bei 0.01 Torr/Luftbad 105–107° gingen 9.2 g (52%) 3d als farblose Flüssigkeit über.

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NOS (167.2) Ber. C 57.47 H 5.43 N 8.39 S 19.18  
Gef. C 57.05 H 5.86 N 8.44 S 18.33

Analog wurden gewonnen: *Methyl-formamidomethyl-sulfid* (3a), Sdp.<sub>0.01</sub> 64–65°,  $n_D^{20}$  1.5528, Ausb. 25%.

C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NOS (105.2) Ber. C 34.26 H 6.71 N 13.31 S 30.48  
Gef. C 34.80 H 6.83 N 12.32 S 31.01

*Formamidomethyl-äthyl-sulfid* (3b), Sdp.<sub>0.05</sub> 74–76°,  $n_D^{23}$  1.5175, Ausb. 38%.

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NOS (119.2) Ber. C 40.31 H 7.61 N 11.75 S 26.90  
Gef. C 40.23 H 7.63 N 11.41 S 26.34

*Formamidomethyl-phenyl-sulfon* (4d): 4.9 g 2 und 4.1 g *benzolsulfinsaures Natrium* wurden in Acetonitril unter Rühren, Durchleiten von Stickstoff und Rückfluß erhitzt, bis kein Trimethylamin mehr überging. Ausgefallenes Natriumchlorid wurde abfiltriert und i. Vak. eingeeengt. Schmp. 103° (aus Äthanol), Ausb. 3.4 g (67%).

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S (199.2) Ber. C 48.24 H 4.56 N 7.03 S 16.09  
Gef. C 48.17 H 4.68 N 7.01 S 16.51

Analog wurde *Formamidomethyl-äthyl-sulfon* (4b) gewonnen, Schmp. 59° (aus Äthanol), Ausb. 56%.

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S (151.2) Ber. C 31.78 H 6.00 N 9.27 S 21.20  
Gef. C 31.89 H 6.04 N 9.25 S 21.12

*N-Formamidomethyl-phthalimid* (6): 19.7 g 2 und 18.5 g *Phthalimidkalium* wurden in 150 ccm Acetonitril umgesetzt, wie bei 4d beschrieben. Schmp. 165° (aus Toluol), Ausb. 15.0 g 6 (74%).

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (204.2) Ber. C 58.82 H 3.95 N 13.72 Gef. C 58.56 H 3.93 N 13.62

*Isocyanmethyl-phenyl-sulfon* (5d): 20.0 g 4d und 25.0 g *Triäthylamin* wurden in 100 ccm Dichlormethan unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschließend tropfte man unter weiterem

Rühren 15.3 g *Phosphoroxidchlorid* hinzu, kühlte mit Eiswasser und rührte noch 1 Stde. weiter. Vorsichtig wurde sodann eine Lösung von 20 g Natriumcarbonat in 80 ccm Wasser zugegeben und noch weitere 30 Min. gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt, der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 88°, Ausb. 12.0 g (66%).

$C_8H_7NO_2S$  (181.2) Ber. C 53.03 H 3.90 N 7.73 S 17.69  
Gef. C 53.37 H 4.26 N 7.63 S 17.39

*I-Phenylsulfonmethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (7d)*: Zur Lösung von 1.7 g *Piperidin* in 20 ccm Aceton gab man unter Eiskühlung 2 ccm 40proz. *Formaldehyd*-Lösung, 5 ccm 12.5-proz. Salzsäure, 1.3 g *Natriumazid* in 10 ccm Wasser sowie schließlich 3.6 g **5d**, rührte 1 Stde. bei Raumtemp., sättigte mit Kaliumcarbonat und extrahierte mit Aceton. Der beim Einengen der Acetonlösung hinterbleibende Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther, Ausb. 4.1 g **7d** (64%), Schmp. 151° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{19}N_5O_2S$  (321.4) Ber. C 52.32 H 5.96 N 21.79 S 9.98  
Gef. C 52.20 H 5.98 N 22.03 S 9.99

*N-Isocyanmethyl-phthalimid (9)*: 2.0 g **6** und 5.0 g *Triäthylamin* wurden in 80 ccm Methylchlorid zum Sieden erhitzt, anschließend unter Rühren 1.5 g *Phosphoroxidchlorid* in 20 ccm Methylchlorid zugetropft und mit Eiswasser gekühlt. Nach 30 Min. wurden 2 g Natriumcarbonat in 20 ccm Wasser zugetropft und weiter verfahren wie bei **5d** beschrieben. Farblose Kristalle, Schmp. 109° (aus Ligroin), Ausb. 1.1 g (59%).

$C_{10}H_6N_2O_2$  (186.2) Ber. C 64.51 H 3.25 N 15.05 Gef. C 64.86 H 3.22 N 15.02

*I-Phthalimidomethyl-5-piperidinomethyl-tetrazol (8)*: 0.34 g *Piperidin* in 20 ccm Aceton wurden unter Eiskühlung mit 1 ccm 40proz. *Formaldehyd*-Lösung, 1 ccm 12.5proz. Salzsäure, 0.26 g *Natriumazid* sowie schließlich 0.75 g **9** versetzt, 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt und aufgearbeitet, wie bei **7d** beschrieben. Ausb. 0.64 g (49%) **8**, farblose Kristalle vom Schmp. 129° (aus Ligroin).

$C_{16}H_{18}N_6O_2$  (326.4) Ber. C 58.88 H 5.56 N 25.75 Gef. C 59.00 H 5.53 N 26.01

[138/70]