

## TERTIÄRE AMINOMETHYLTHIOFORMAMIDE ÜBER MANNICHBASEN—III

H. MÖHRLE und P. SPILLMANN

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen\*

(Received in Germany 25 August 1971; Received in the UK for publication 2 September 1971)

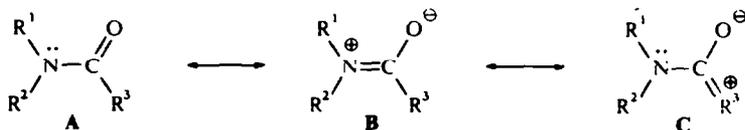
**Zusammenfassung**—Es wird über die Darstellung von Mannichbasen N-monosubstituierter Thioformamide berichtet. Analog zu den entsprechenden Carbonamiden werden auch bei höheren homologen Thioverbindungen keine Mannichbasen mehr erhalten. Die Bildung ist offensichtlich abhängig von sterischen Bedingungen und von dem Ausmass des Doppelbindungscharakters der Amidgruppierung.

**Abstract**—The preparation of mannich bases with N-monosubstituted thioformamides is described. Analogous to the corresponding carbonamides no mannich bases result from the higher homologous thio compounds. The formation is dependent on steric conditions and on the extent of the partial double-bond-character of the amide.

VOR kurzem haben wir über die Darstellung von Mannichbasen N-monosubstituierter Formamide berichtet,<sup>1,2</sup> wobei für das Gelingen der Reaktion die induktiven bzw. mesomeren Eigenschaften des Substituenten am Stickstoff praktisch keine Rolle spielen. Überraschenderweise versagte aber die Reaktion bei höheren homologen N-monosubstituierten Amiden. Fungieren die sekundären Amide als CH-acide Verbindungen in einer Mannichreaktion, so könnte für das Ausbleiben der Reaktion bei den Homologen der +I-Effekt der Alkylgruppen verantwortlich gemacht werden. In diesem Falle wäre bei Einführung stark elektronegativer Gruppen wieder eine Umsetzung zu erwarten. Unsere Versuche mit Monochlor-, Dichlor- und Trichloracetaniliden verliefen aber erfolglos. Damit scheidet diese Erklärungsmöglichkeit aus, da die NH-Acidität der chlorierten Verbindungen bedeutend über der von Formanilid liegt.

Substanz	pK <sub>a</sub> <sup>3</sup>
Acetanilid	17,59
Formanilid	15,56
Trichloracetanilid	9,98

Die grössere Reaktionsfähigkeit muss deshalb auf sterische Gründe oder—wie allgemein bei den Anfangsgliedern homologer Reihen von Carbonylverbindungen möglich—auf eine abweichende Bindungsordnung der Carbonylgruppe<sup>4</sup> zurückgeführt werden. Der Grundzustand von Amiden ist durch folgende Grenzstrukturen gekennzeichnet:

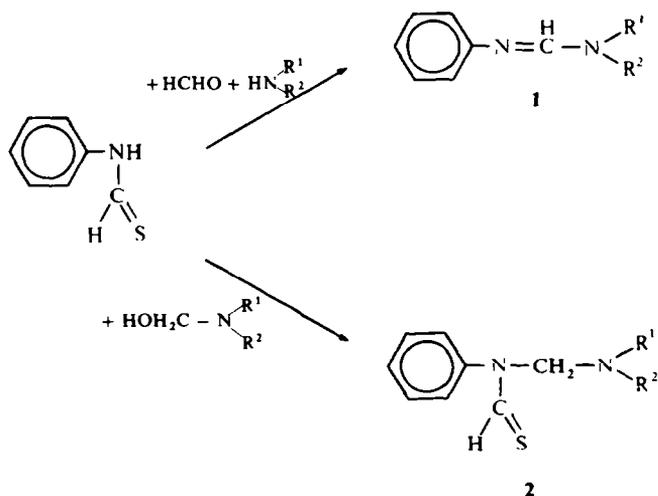


\* Neue Anschritt. 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2 + 4.

Die Rotation um die Amidbindung ist durch die Beteiligung der Grenzstruktur B am Grundzustand erschwert. Die Möglichkeit, die Rotationsschwelle und damit den partiellen Doppelbindungscharakter quantitativ zu erfassen, bietet die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit des Kernresonanzspektrums. Dabei ergibt sich, dass bei N-disubstituierten Formamiden weitgehend unabhängig von der Art der Substituenten die  $\Delta G_c$ -Werte um etwa 22 kcal/mol liegen,<sup>5</sup> so dass ein beträchtlich höherer Doppelbindungscharakter vorliegt als beim Acetamid- (18,9) und beim Trichloracetamid-Derivat (14,9).<sup>6</sup> Offensichtlich erhöhen grosse Substituenten, insbesondere im Acylrest durch ihre sterische Wechselwirkung den Energieinhalt des nahezu planaren Grundzustandes, wodurch die Energiedifferenz zum Übergangszustand kleiner wird.

Bei den N-monosubstituierten Amiden dürften grundsätzlich ähnliche Verhältnisse vorliegen, wobei die Rotamere aber energetisch verschieden sind und deshalb in unterschiedlichen Mengen im thermischen Gleichgewicht vorliegen.<sup>7</sup> Es liegt also nahe, den grösseren Anteil an Doppelbindungscharakter und die damit weitgehend ebene Struktur der Amidgruppierung für die Reaktivität der Formamide verantwortlich zu machen.

Sind diese Überlegungen richtig, so müssten bei Thioformamiden ebenfalls Mannichbasen herzustellen sein, da hier die Rotationsbarriere noch um ca 6 kcal/mol höher ist,<sup>6</sup> was auf dem grossen Anteil an polarer Grenzstruktur beruht, der auf die geringe Tendenz des Schwefels zur Bildung von Doppelbindungen zurückzuführen ist.<sup>8,9</sup> Wurde Thioformanilid analog Formanilid<sup>1</sup> im Eintopfverfahren bei Raumtemperatur mit sekundären Aminen und Formaldehydlösung umgesetzt und das Reaktionsgemisch nach 2 Stunden im Vakuum destilliert, so wurden nicht die gewünschten Mannichbasen erhalten, sondern unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff entstanden trisubstituierte Formamidine.

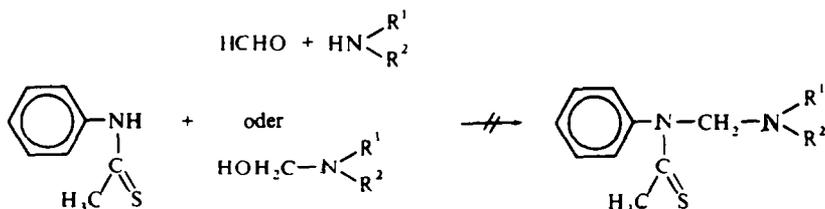


Bei der Umsetzung von Thioformanilid mit den separat dargestellten Aminomethanolen wurden die entsprechenden Mannichbasen mit Ausnahme des Dimethylaminderivates erhalten. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte unter Vermeidung einer Destillation durch Ausschütteln mit Dichlormethan. Das

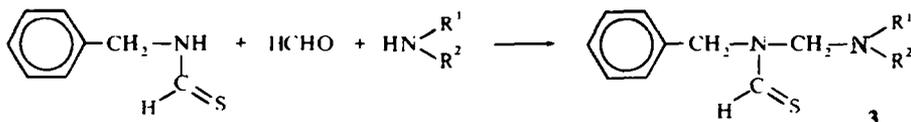
Piperidin- und Morpholinderivat fiel kristallin an und konnte nach mehrmaliger Umkristallisation aus Benzol/Petroläther verbrennungsfrei dargestellt werden. Die restlichen Verbindungen besaßen ölige Konsistenz und waren teilweise stark mit den entsprechenden Amidinen verunreinigt.

Die Struktur der Mannichbasen wurde durch Elementaranalyse und vor allem durch IR- und NMR-Spektren abgesichert. Die NMR-Spektren ergaben Doppelbanden für die Thioformyl- und Methylengruppen, die wie bei den entsprechenden Formanilidderivaten Rotamere anzeigen.

Zur Klärung der Frage, ob zwischen Carbonamid- und Thioamid-Aminomethylierungen eine geschlossene Analogie besteht, sollte Thioacetanilid in die Mannichreaktion eingesetzt werden.

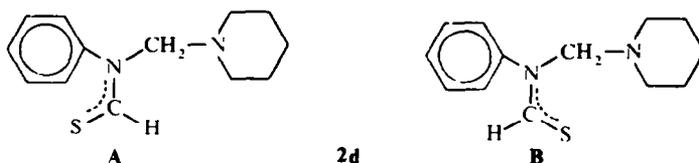


Mit dieser Komponente gelang weder im Eintopfverfahren noch durch Umsetzung mit den gesondert dargestellten Aminomethanolen eine Aminoalkylierung.



Thioformylbenzylamin, das nach Walter und Maerten<sup>8</sup> dargestellt wurde, ergab bei der Aminomethylierung mit allen eingesetzten sekundären Aminen und wässriger Formaldehydlösung die gesuchten Mannichbasen, die durch Ausschütteln mit Dichlormethan und anschließende Vakuumdestillation als verbrennungsfreie Öle erhalten wurden. Lediglich das Hexamethyleniminderivat (3e) fiel kristallin an und wurde aus Äther umkristallisiert.

Im Hinblick auf die Rotamere ergeben sich ähnliche Verhältnisse wie bei den Carbonamidderivaten.



Auch hier führte die Benzolverdünnungsmethode zu einer deutlichen Verschiebung der Methylensignale, die in Deuteriochloroform bei  $\tau = 5.02$  und  $\tau = 5.6$  liegen, nach  $\tau = 5.18$  und  $\tau = 6.16$  in reinem Deuterobenzol. Da die Methylengruppe des Rotamers, das in geringerer Menge vorliegt und bereits bei höherem Feld erscheint, wesentlich stärker nach höherem Feld verschoben wird, muss hier die Methylengruppe *trans* zur Thiocarbonylfunktion angeordnet sein.<sup>10</sup> Das bedeutet, dass B—wie bei dem Formanilidderivat—das Hauptrotamer darstellt, was durch die

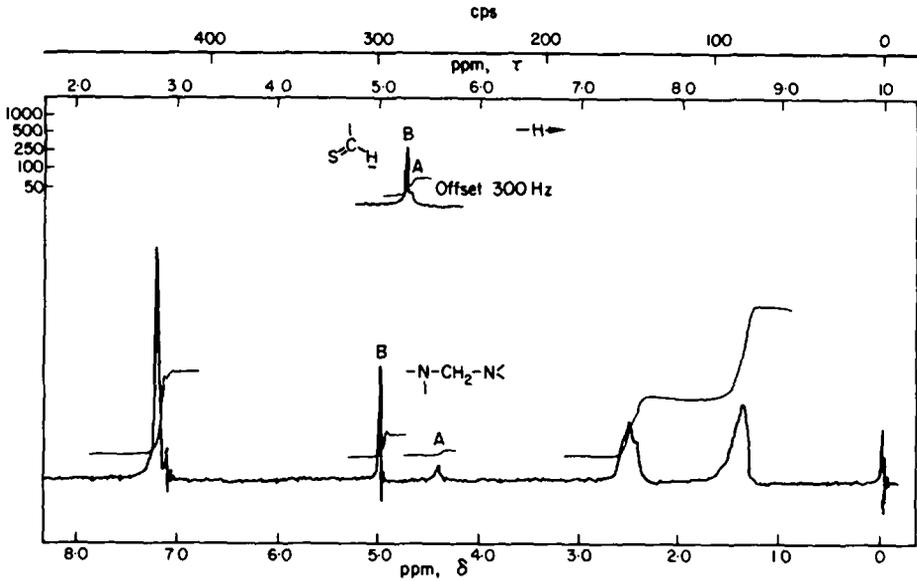


ABB. 1. NMR-Spektrum der N-Phenyl-N-piperidinomethylthioformamide A/B (2d) in  $\text{CDCl}_3$ .

deutliche Verschiebung der geringeren Menge der Piperidinring- $\alpha$ -methylenprotonen zu höherem Feld bei der Benzolmessung bestätigt wird.

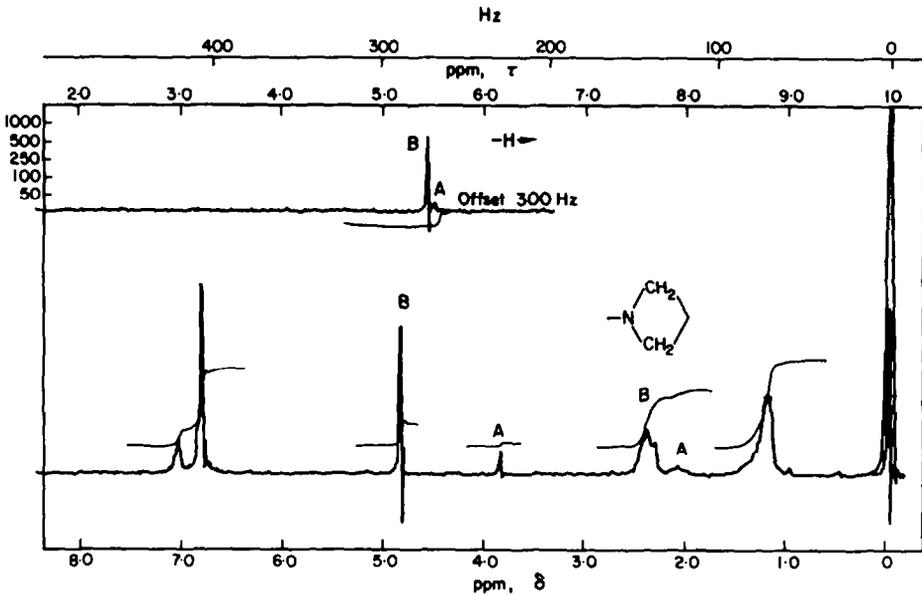


ABB. 2. NMR-Spektrum der N-Phenyl-N-piperidinomethylthioformamide A/B (2d) in  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

Die Thioformylbenzylamin-Mannichbasen zeigen den entsprechenden N-Formylbenzylamin-Derivaten analoge spektrale Verhältnisse, die wiederum an der Piperidinverbindung aufgezeigt werden sollen.

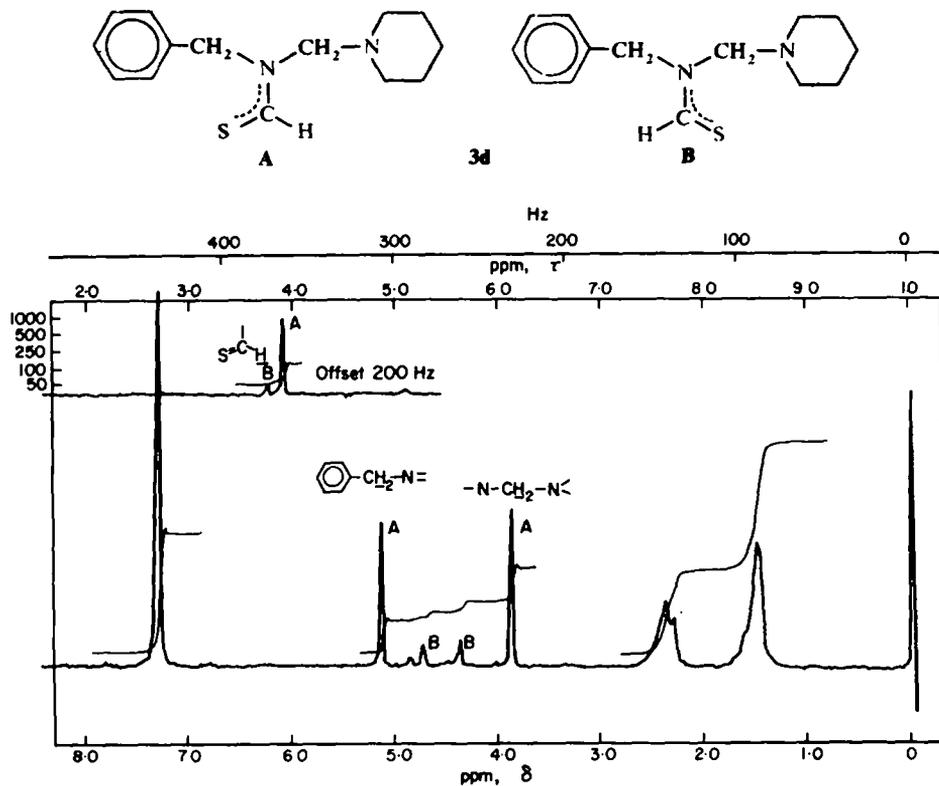


Abb. 3. NMR-Spektrum der N-Benzyl-N-piperidinomethylthioformamide A/B (3d) in  $\text{CDCl}_3$

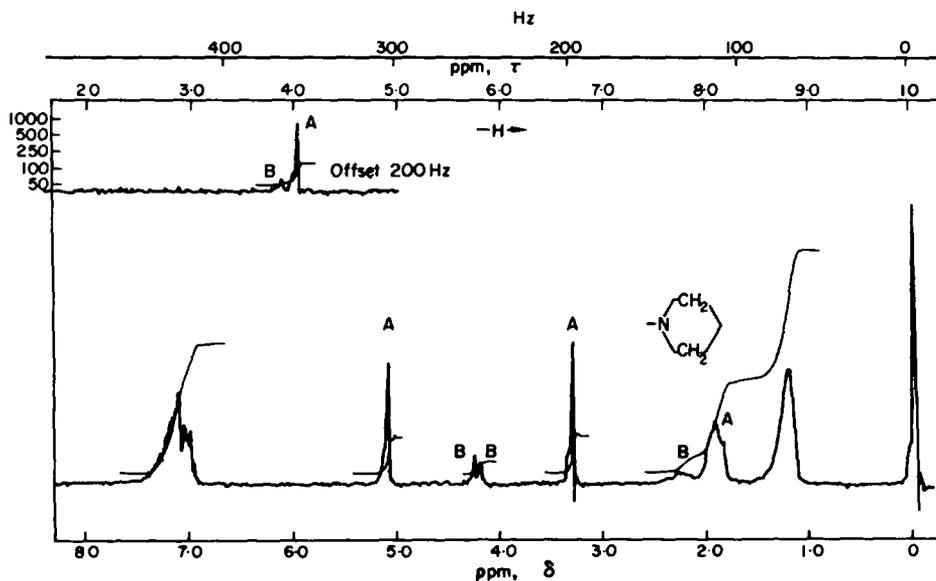
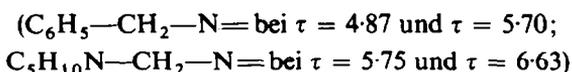


Abb. 4. NMR-Spektrum der N-Benzyl-N-piperidinomethylthioformamide A/B (3d) in  $\text{C}_6\text{D}_6$

In Deuteriochloroform erscheinen neben den Formylprotonen bei  $\tau = 0.42$  und  $\tau = 0.59$  und dem Aromaten bei  $\tau = 2.68$  vier Signale für die beiden isolierten Methylengruppen. Die chemische Verschiebung sinngemäss nach der Shoolery-Regel ausgewertet, liefert die Zuordnung der dem Phenyl benachbarten Methylengruppe bei niedrigerem Feld im Vergleich zu der dem Piperidin benachbarten Methylengruppe. Somit ergeben sich die Signale für  $C_6H_5-CH_2-N=$  in Deuteriochloroform bei  $\tau = 4.87$  und  $\tau = 5.29$  und für  $C_5H_{10}N-CH_2-N=$  bei  $\tau = 5.63$  und  $\tau = 6.13$ . Die dem Stickstoff benachbarten Protonen im Heterocyclus zeigen ein breites Signal bei  $\tau = 7.63$ , und die restlichen Protonen des Piperidinringes erscheinen als Multiplett mit Schwerpunkt bei  $\tau = 8.52$ . Da die genauen Konformationen nicht bekannt sind und somit das Paulsenske Anisotropie-Modell<sup>11</sup> nicht angewandt werden kann, ist mit Hilfe der chemischen Verschiebung hier ebenfalls keine Zuordnung der Rotamere möglich.

Die Benzolverdünnungsmethode bewirkt jedoch eine deutliche Verschiebung des kleineren Peaks der Benzylprotonen und des grösseren Peaks der Piperidinomethylenprotonen nach höherem Feld, ohne dass die übrigen Signale eine starke Veränderung erfahren.



Somit muss A das Hauptisomer sein, da hier die Piperidinomethylengruppe *trans*-ständig zur Thiocarbonylfunktion steht. Dass die Hauptmenge der  $\alpha$ -Methylenprotonen im Piperidincyclus nach höherem Feld verschoben wird, steht mit diesem Befund in Einklang.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

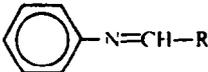
*Darstellung von Thioformanilid.* In Anlehnung an<sup>8</sup> erfolgte die Synthese aus Anilin, Chloroform, Natriumalkoholat und Schwefelwasserstoff: Ausbeute: 35% d. Th; Schmp.: 134–135° (Benzol/Petroläther); Sdp.<sub>1</sub>: 115–118°. [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NS (137.1) Ber: C, 61.31; H, 5.15; N, 10.21; S, 23.33. Gef: C, 61.57; H, 5.20; N, 10.18; S, 23.15%].

*Umsetzung von Thioformanilid mit Formaldehyd und sekundären Aminen.* Die Reaktion wurde entsprechend<sup>1</sup> durchgeführt. Dabei wurden Amidine erhalten.

*Umsetzung von Thioformanilid mit Aminomethanolen.* 0.06 Mol Formaldehyd in 40 proz. wässriger Lösung wurden mit 0.55 Mol sekundärem Amin zum N-Hydroxymethylamin umgesetzt. In das noch heisse Gemisch wurden 0.05 Mol Thioformanilid und 5 ml Benzol gegeben und das Gemisch bis zur Lösung 5 Min. in einem 70–80° warmen Wasserbad gerührt. Nach 30 Min. stehen wurde das Gemisch zur Umgehung einer Destillation mit 30 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml Wasser gegengeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. **2d** und **2f** fielen kristallin an und wurden nach mehrmaliger Umkristallisation aus Benzol/Petroläther verbrennungsgrein erhalten. Die restlichen Mannichbasen waren Öle und teilweise stark mit den entsprechenden Amidinen verunreinigt. Versuche, die Thioformanilidderivate mit Methyljodid umzusetzen, scheiterten.

*Darstellung von Thioacetanilid*<sup>12</sup>. 54.0 g Acetanilid wurden mit 30.0 g fein gepulvertem Phosphorpentasulfid und 9 ml Pyridin im siedenden Wasserbad 7 Min. auf 90–95° erhitzt. Die braun-schwarze, zähflüssige Masse wurde unter Wasserkühlung und starkem Rühren nacheinander mit 110 ml 25 proz. Natronlauge, 100 ml Äthanol und 100 ml Wasser versetzt und anschliessend filtriert. Dann wurde bis zur leichten Trübung unter Eiswasserkühlung mit verd. Schwefelsäure versetzt und CO<sub>2</sub> eingeleitet.

Der abgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 8 proz. Natronlauge gelöst und erneut mit CO<sub>2</sub> ausgefällt. Das so erhaltene, verhältnismässig reine Rohprodukt wurde anschliessend portionsweise im Kugelrohr destilliert und dann aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, Ausbeute:

		Summenformel Mol. Gew.	Sdp. <sub>1</sub> °C	Elementaranalyse		
				Ber.	Gef.	
1d	R = 	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	128–130	C	76.55	76.28
		188,3		H	8.57	8.59
1e	R = 	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	135–138	C	77.18	77.20
		202,3		H	8.97	8.85
1f	R = 	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	140–145	C	69.44	69.15
		190,2		H	7.42	7.62
1d	Hydrochlorid	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> HCl	205–207 (Schmp.)	C	64.16	63.97
		224,7		H	7.57	7.58
				N	12.46	12.28
1d	Methojodid	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> J	214–216 (Schmp.)	C	47.28	47.40
		344,2		H	5.80	5.76
				N	8.49	8.35
1e	Methojodid	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> J	156–158 (Schmp.)	C	48.84	48.69
		362,2		H	6.15	6.03
				N	8.14	8.38
1f	Methojodid	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> OJ	301–303 (Schmp.)	C	43.39	43.24
		332,1		H	5.16	5.18
				N	8.44	8.38

29 g (48% d. Th.), gelblich-weiße Nadeln, Schmp. 73–74° (Lit. 75–76°); Sdp.<sub>1</sub>: 145–147°. [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NS (151.2). Ber.: C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27; S, 21.17. Gef.: C, 63.54; H, 5.96; N, 9.29; S, 20.89%].

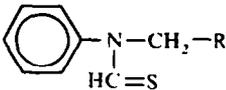
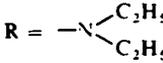
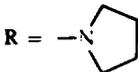
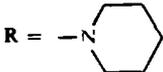
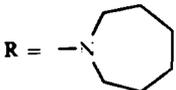
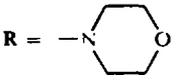
*Versuche zur Aminomethylierung von Thioacetanilid.* Thioacetanilid wurde sowohl im Eintopfverfahren mit Formaldehyd und sekundären Aminen als auch mit Aminomethanolen umgesetzt, wobei jeweils neben dem Ausgangsamid nur die entsprechenden Diaminomethane erhalten wurden.

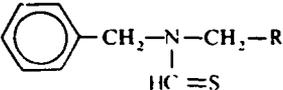
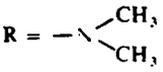
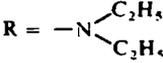
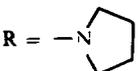
*Darstellung von N-Benzylthioformamid.* Die Synthese wurde analog der von Thioformanilid durch Umsetzen von Benzylamin, Chloroform und Schwefelwasserstoff in Natriumäthylatlösung vorgenommen, Ausbeute: 25.2 g (33% d. Th.), hellgelbe Nadeln aus Benzol/Petroläther (50–70°), Schmp. 63–64° (Lit.<sup>8</sup>: 63–64°), Sdp.<sub>1</sub>: 160–163°.

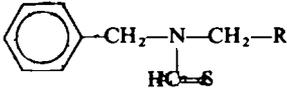
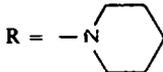
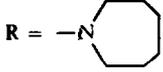
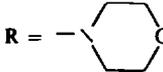
*Umsetzung von N-Benzylthioformamid mit Formaldehyd und sekundären Aminen.* Zu 0.02 Mol N-Benzylthioformamid wurden 0.025 Mol Formaldehyd in 40 proz. wässriger Lösung und 0.02 Mol sek. Amin gegeben, wobei sich die Mischung stark erwärmte. Nach 30 Min. wurde mit 30 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser gegengeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Zur Reinigung wurden die Substanzen vak. destilliert.

Die Rohausbeuten lagen zwischen 75–90% d. Th.

*Danksagung*—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

		Summenformel Mol. Gew.	(Schmp.) °C	Elementaranalyse	
				Ber.	Gef.
2b		C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S 222,3		N	12.60 12.99
2c		C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S 220,3		N	12.72 12.02
2d		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S 234,3	65-66	C H N S	66.64 7.74 11.96 13.66 66.69 7.73 11.92 13.71
2e		C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> S 248,3		N	11.28 12.02
2f		C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS 236,3	87-88	C H N S	61.00 6.83 11.86 13.55 60.92 6.82 11.90 13.54

		Summenformel Mol. Gew.	Sdp. <sub>1</sub> °C	Elementaranalyse	
				Ber.	Gef.
3a		C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S 208,3	132-135	C H N S	63.44 7.74 13.45 15.37 63.38 7.44 13.28 15.81
3b		C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> S 236,3	155-157	C H N S	66.07 8.53 11.86 13.54 65.86 8.42 11.97 13.36
3c		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S 234,3	162-165	C H N S	66.64 7.74 11.96 13.66 66.43 7.57 11.92 13.54

		Summenformel Mol. Gew.	Sdp. <sub>1</sub> °C	Elementaranalyse	
				Ber.	Gef.
3d	R = 	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> S 248,3	170–172	C H N S	67.71 8.04 11.47 13.02
3e	R = 	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S 262,3	135–137 Schmp. 77–78	C H N S	68.67 8.42 10.48 12.30
3f	R = 	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS 250,3	180–182	C H N S	62.42 7.15 11.02 12.56

## LITERATUR

- <sup>1</sup> H. Möhrle und P. Spillmann, *Tetrahedron* **25**, 5595 (1969)
- <sup>2</sup> H. Möhrle und P. Spillmann, *Ibid.* **26**, 4895 (1970)
- <sup>3</sup> Zit. nach J. Zabicky, *The chemistry of amides* S. 239. Interscience. N.Y. (1970)
- <sup>4</sup> H. A. Staab und D. Lauer, *Chem. Ber.* **101**, 864 (1968)
- <sup>5</sup> W. E. Stewart und T. H. Siddall III, *Chem. Rev.* **70**, 517 (1970)
- <sup>6</sup> H. Kessler, *Angew. Chem.* **82**, 237 (1970)
- <sup>7</sup> C. Franconi, *Z. Elektrochem.* **65**, 645 (1961); L. A. La Planche und M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 337 (1964); A. J. R. Bourn, D. G. Gillies und E. W. Randall, *Tetrahedron* **22**, 1825 (1966); H. Kessler, *Angew. Chem.* **80**, 201 (1968)
- <sup>8</sup> W. Walter und G. Maerten, *Liebigs Ann.* **669**, 66 (1963)
- <sup>9</sup> C. M. Lee und W. D. Kumler, *J. Org. Chem.* **27**, 2052 (1962)
- <sup>10</sup> J. V. Hatton und R. E. Richards, *Mol. Phys.* **3**, 253 (1960); L. A. La Planche und M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3728 (1963); R. M. Moriarty und J. M. Kliegman, *J. Org. Chem.* **31**, 3007 (1966)
- <sup>11</sup> H. Paulsen und K. Todt, *Chem. Ber.* **100**, 3385 (1967)
- <sup>12</sup> Jap. Patent 1710 (30. März 1951) *Oriental Photo Ind.*, Erf. K. Kikuchi; *Chem. Abstr.* **47**, 4908 (1953)