

HELMUT ZINNER und HERBERT HERBIG

Benzazole, V<sup>1)</sup>STRUKTURBEWEIS UND BILDUNGSMECHANISMUS  
DER MANNICH-BASEN DES BENZOXAZOLONS

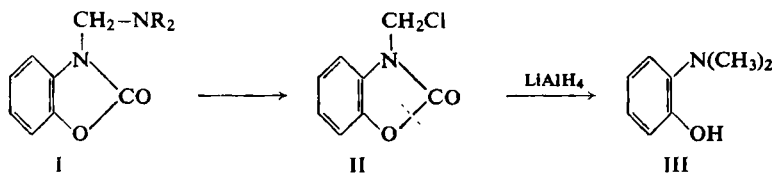
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 13. April 1957)

Die Struktur der Mannich-Basen des Benzoxazolons wird durch Überführung in das Chlormethyl-benzoxazon und dessen Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid zum 2-Dimethylamino-phenol bewiesen. Der Bildungsmechanismus der N-Mannich-Basen wird diskutiert.

Für die kürzlich von uns dargestellten Mannich-Basen des Benzoxazolons<sup>1)</sup> (I) steht ein exakter Strukturbeweis noch aus. Wir hatten angenommen, daß sich diese Mannich-Basen von der Lactam-Form des Benzoxazolons ableiten, weil man sie über das Hydroxymethyl- in das Chlormethyl-benzoxazon (II) und dieses mit Benzoxazon in ein Bis-benzoxazonyl-methan überführen kann, welches auch aus Benzoxazon und Dibrommethan, also durch eine Alkylierung entsteht. Da das Benzoxazon bei allen Alkylierungsreaktionen bisher nur in der Lactam-Form reagierte, war es naheliegend, daß auch das Bis-benzoxazonyl-methan und damit die Mannich-Basen Derivate der Lactam-Form waren.

Ein exakter Beweis für die oben angenommene Struktur der Mannich-Basen kann erbracht werden, indem man sie zunächst wieder in das Chlormethyl-benzoxazon (II) überführt und dieses dann mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. N. G. GAYLORD und D. I. KAY<sup>2)</sup> haben gezeigt, daß beim Hydrieren des Benzoxazolons der Heteroring unter Bildung von 2-Methylamino-phenol gespalten wird; ferner werden durch Lithiumaluminiumhydrid Chlormethylgruppen allgemein zu Methylgruppen hydriert. Wenn nun im Chlormethyl-benzoxazon die Chlormethylgruppe wie angenommen am Stickstoff sitzt, müßte daraus durch Reduktion das 2-Dimethylamino-phenol (III) gebildet werden. Diese Verbindung konnten wir auch nach der Reduktion in einer Ausbeute von 71 % d. Th. isolieren; sie zeigt die in der Literatur<sup>3)</sup> angegebenen Eigenschaften und kann zur weiteren Charakterisierung zum 2-Dimethylamino-phenylbenzoat benzoiliert werden.

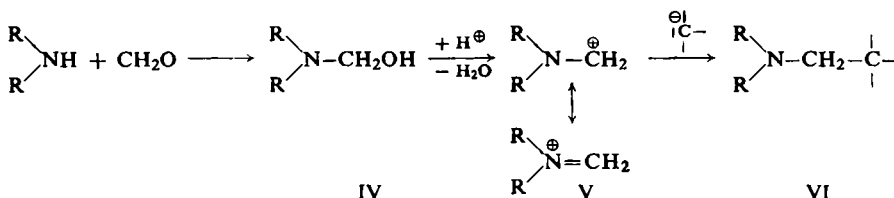


<sup>1)</sup> IV. Mitteil.: H. ZINNER, H. HERBIG und H. WIGERT, Chem. Ber. **89**, 2131 [1956].

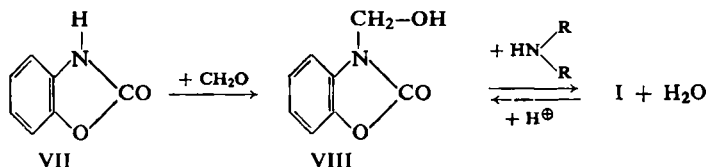
<sup>2)</sup> J. Amer. chem. Soc. **78**, 2167 [1956].

<sup>3)</sup> E. BAMBERGER und F. TSCHIRNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1882 [1899].

Über den Reaktionsmechanismus der Bildung von C-Mannich-Basen aus CH-aciden Verbindungen mit Formaldehyd und Aminen haben H. HELLMANN und G. OPITZ<sup>4)</sup> ausführlich berichtet. Danach reagiert primär das Amin, das nucleophiler sein muß als die CH-acide Komponente, mit dem Formaldehyd unter Bildung von *N*-[Hydroxymethyl]-dialkylamin (IV). Daraus wird unter dem Einfluß eines Protons ein Carbenium-immonium-Ion (V) gebildet. Das Proton kann entweder von der CH-aciden Komponente geliefert werden oder muß, wenn es die CH-acide Komponente nicht zu liefern vermag, zugesetzt werden. Das Carbenium-immonium-Ion (V) bildet dann in zweiter Reaktion mit der CH-aciden Komponente die Mannich-Base (VI).



Die N-Mannich-Basen können als *N,N'*-Vollacetale des Formaldehyds (Atomfolge =N—CH<sub>2</sub>—N=) aufgefaßt werden; sie gehören also einem anderen Verbindungstyp an als die C-Mannich-Basen, in denen die Atomfolge =C—CH<sub>2</sub>—N= vorliegt. Es steht deshalb auch nicht von vornherein fest, daß sich die N-Mannich-Basen nach dem gleichen Reaktionsmechanismus bilden wie die C-Mannich-Basen. Bei der Bildung der Mannich-Basen des Benzoxazolons kann mit der gleichen Berechtigung angenommen werden, daß zunächst aus Benzoxazolon (VII) und Formaldehyd das Hydroxymethyl-benzoxazolon (VIII) entsteht, das dann in zweiter Reaktion mit dem Amin unter Austritt von Wasser die Mannich-Base (I) ergibt. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß beim Versetzen von Benzoxazolon mit Formaldehyd in sehr guter Ausbeute das kristallisierte Hydroxymethyl-benzoxazolon entsteht. Diese Verbindung bildet mit Aminen spontan die Mannich-Basen (I). Die Reaktion findet sogar bei Gegenwart von Natriumalkoholat in Alkohol statt<sup>1)</sup>, also unter Bedingungen, wo ein Carbenium-immonium-Ion als Zwischenprodukt nicht auftreten kann. Auf Zusatz von wäßr. Essigsäure ergeben die Mannich-Basen rückläufig wieder das Hydroxymethyl-benzoxazolon; wahrscheinlich liegt zwischen Hydroxymethyl-benzoxazolon und Amin einerseits und Mannich-Base und Wasser andererseits ein Gleichgewicht vor. Gegen wasserfreie Säuren sind die Mannich-Basen des Benzoxazolons beständig, in ätherischer Lösung geben sie mit Chlorwasserstoff gut kristallisierte Hydrochloride.



<sup>4)</sup> Angew. Chem. 65, 473 [1953]; 68, 265 [1956].

Prinzipiell soll aber die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß sich die N-Mannich-Basen auch nach dem für die C-Mannich-Basen angegebenen Reaktionsmechanismus bilden können, denn das Piperidinomethyl-benzoxazon erhält man auch aus Benzoxazon mit *N*-[Methoxymethyl]-piperidin<sup>5)</sup>; es entsteht sogar aus Hydroxymethyl-benzoxazon und *N*-[Methoxymethyl]-piperidin, wobei Methanol und Formaldehyd in Freiheit gesetzt werden. Ob der Formaldehyd aus der einen oder der anderen Reaktionskomponente stammt, konnten wir nicht ermitteln. Das dürfte aber mit radioaktiv markiertem Kohlenstoff möglich sein.

Ehe weitere Untersuchungen eine endgültige Klärung gebracht haben, dürfte zunächst die Vorstellung nützlich sein, daß bei der Bildung von N-Mannich-Basen eine Konkurrenzreaktion zwischen NH-acider Komponente und Amin-Komponente mit dem Formaldehyd vorliegt; je nach dem nucleophilen Potential der beiden Komponenten zur Carbonylgruppe kann entweder die eine oder die andere Komponente primär mit dem Formaldehyd reagieren.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Hydrierung des 3-Chlormethyl-benzoxazolons (II) zum 2-Dimethylamino-phenol (III)*<sup>3)</sup>: 3.67 g (0.02 Mol) *III*<sup>1)</sup> und 2.0 g fein gepulvertes Lithiumaluminiumhydrid werden in 150 ccm absol. Äther 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann gibt man unter Kühlen vorsichtig 10 ccm Wasser tropfenweise zu und neutralisiert mit 5*N* HCl. Die äther. Schicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und in einer Stickstoffatmosphäre i. Vak. eingengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.95 g (71 % d. Th.), Schmp. 44 – 45°.

*2-Dimethylamino-phenylbenzoat*: Eine Lösung von 1.37 g (0.01 Mol) *III* in 20 ccm Pyridin wird unter Eiskühlung langsam mit einer Lösung von 1.55 g (0.011 Mol) Benzoylchlorid in 10 ccm Pyridin versetzt. Man läßt dann 30 Min. stehen und destilliert das Pyridin i. Vak. ab. Das zurückbleibend Öl wird dreimal mit je 10 ccm Wasser gewaschen, in 40 ccm Äthanol aufgenommen und mit Aktivkohle einmal aufgeköcht. Nach dem Filtrieren und Einengen der Lösung i. Vak. kristallisiert die Verbindung beim Stehenlassen im Eisschrank. Ausb. 0.6 g (25 % d. Th.), Schmp. 54 – 55°.

$C_{15}H_{15}O_2N$  (241.3) Ber. C 74.66 H 6.26 N 5.80 Gef. C 74.84 H 6.39 N 5.79

#### *Bildung der Mannich-Basen aus Hydroxymethyl-benzoxazon und Aminen*

1. *3-Dimethylaminomethyl-benzoxazon*: 1.65 g (0.01 Mol) fein gepulvertes Hydroxymethyl-benzoxazon<sup>1)</sup> werden mit 1.25 g (0.01 Mol) 40-proz. Dimethylaminlösung geschüttelt. Es tritt eine spontane Reaktion ein; die auskristallisierte Mannich-Base wird wie üblich<sup>1)</sup> isoliert. Ausb. 1.45 g (75 % d. Th.), Schmp. 126°.

2. *3-Diäthylaminomethyl-benzoxazon* wird mit 1.83 g (0.01 Mol) einer 40-proz. Diäthylaminlösung wie zuvor gewonnen. Ausb. 1.70 g (77 % d. Th.), Schmp. 38°.

3. *3-Di-n-butylaminomethyl-benzoxazon* erhält man mit 1.29 g (0.01 Mol) Di-n-butylamin und 1 ccm Wasser, wie unter 1. beschrieben. Ausb. 1.90 g (69 % d. Th.), Schmp. 66°.

#### *3-Piperidinomethyl-benzoxazon*

a) Mit 0.85 g (0.01 Mol) Piperidin in 5 ccm Äthanol gewinnt man wie unter 1. 1.95 g (84 % d. Th.) Substanz vom Schmp. 110° (Zers.).

<sup>5)</sup> H. HELLMANN und G. OPITZ, Chem. Ber. 89, 81 [1956].

b) 1.35 g (0.01 Mol) *Benzoxazon* werden in 20 ccm Methanol gelöst, mit 1.29 g (0.01 Mol) *N*-[*Methoxymethyl*]-*piperidin* geschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 2.0 g (86 % d. Th.).

5. 3-*Morpholinomethyl-benzoxazon* bildet sich mit 0.87 g (0.01 Mol) *Morpholin* in 5 ccm Äthanol. Ausb. 1.65 g (70 % d. Th.), Schmp. 148°.

6. 1,4-Bis-[*benzoxazolonyl*-(3)-*methyl*]-*piperazin* entsteht mit 0.43 g (0.005 Mol) *Piperazin* in 5 ccm Äthanol, wie unter 1. beschrieben. Das ausgefallene, amorphe Rohprodukt wird durch mehrmaliges Auskochen mit Äthanol gereinigt. Ausb. 0.75 g (39 % d. Th.).

$C_{20}H_{20}O_4N_4$  (380.4) Ber. C 63.14 H 5.30 N 14.73 Gef. C 63.34 H 5.62 N 14.41

#### Hydrochloride der Mannich-Basen

1. 3-*Dimethylaminomethyl-benzoxazon-hydrochlorid*: In eine Lösung von 3.84 g (0.02 Mol) 3-*Dimethylaminomethyl-benzoxazon* in 20 ccm Chloroform leitet man bei  $-10^\circ$  trockenen *Chlorwasserstoff* ein, bis kein Hydrochlorid mehr ausfällt. Das Salz wird abgesaugt, mehrmals mit Chloroform ausgekocht und dann über Natriumhydroxyd und Paraffin getrocknet. Es zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt. Ausb. 4.2 g (92 % d. Th.).

$C_{10}H_{12}O_2N_2 \cdot HCl$  (228.7) Ber. C 52.52 H 5.73 N 12.25 Gef. C 52.51 H 5.72 N 12.12

2. 3-*Diäthylaminomethyl-benzoxazon-hydrochlorid*: In eine Lösung von 4.41 g (0.02 Mol) *Diäthylaminomethyl-benzoxazon* in 10 ccm Äther wird bei  $-10^\circ$  *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Das ausgefallene Salz wird wie zuvor gereinigt. Ausb. 3.4 g (66 % d. Th.), Schmp. 98°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl$  (256.7) Ber. C 56.15 H 6.68 N 10.91 Gef. C 56.12 H 6.92 N 10.94

3. 3-*Piperidinomethyl-benzoxazon-hydrochlorid* wird aus 4.65 g (0.02 Mol) 3-*Piperidinomethyl-benzoxazon* wie unter 1. gewonnen. Ausb. 3.8 g (71 % d. Th.), Schmp. 181–182°.

$C_{13}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl$  (268.7) Ber. C 58.10 H 6.38 N 10.42 Gef. C 58.25 H 6.14 N 10.42

4. 3-*Morpholinomethyl-benzoxazon-hydrochlorid* wird aus 4.68 g (0.02 Mol) 3-*Morpholinomethyl-benzoxazon* in 30 ccm Chloroform wie üblich dargestellt. Ausb. 4.5 g (83 % d. Th.), Schmp. 164°.

$C_{12}H_{14}O_3N_2 \cdot HCl$  (270.7) Ber. C 53.24 H 5.59 N 10.35 Gef. C 53.27 H 5.63 N 10.38