

äther. Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, der Äther entfernt und fraktioniert destilliert. Die Verbindung geht als schwach gelbes Öl bei Sdp.₂ 200–210° über und kristallisiert verzögert aus, wenn sie nicht angeimpft wird. Man kristallisiert aus Dibutyläther um und wäscht mit Petroläther nach. In Wasser und Petroläther ist die Verbindung schwer, in Alkohol, Äther und Benzol gut löslich. Sie bildet Prismen vom Schmp. 119–120°. Ausb. 16 g (27 % d. Th.).

$C_{14}H_{19}O_2N$ (233.3) Ber. C 72.07 H 8.21 N 6.00
Gef. C 72.05, 72.32 H 8.16, 8.23 N 6.24, 6.36

HELMUT ZINNER, OTTO SCHMITT, WOLFGANG SCHRITT
und GERHARD REMBARZ

Benzazole, VII¹⁾

MANNICH-BASEN DES BENZIMIDAZOLTHIOLS

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock
(Eingegangen am 26. September 1957)

Das tautomeriefähige Benzimidazolthion reagiert bei Alkylierungen hauptsächlich in der Mercapto-, bei der Mannich-Reaktion aber ausschließlich in der Thion-Form unter Bildung von 1,3-Bis-dialkylaminomethyl-benzimidazolthiolen, deren Strukturen durch Überführen in das 1,3-Bis-chlormethyl-benzimidazolthion und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum 1,3-Dimethyl-benzimidazolthion bewiesen werden.

Nachdem kürzlich mitgeteilt wurde¹⁾, daß sich das Benzoxazolthion bei Alkylierungen hauptsächlich in der Mercapto-, in der Mannich-Reaktion aber ausschließlich in der Thion-Form umsetzt, soll hier am Beispiel des Benzimidazolthions gezeigt werden, daß auch andere tautomeriefähige Benzazole in den beiden genannten Reaktionen unterschiedlich reagieren.

Um zu sehen, in welcher Form das Benzimidazolthion (I) bei Alkylierungen reagiert, wurde die Methylierung näher untersucht. Die vier theoretisch möglichen Methylderivate sind bereits bekannt: 1-Methyl-benzimidazolthion²⁾ wurde durch Zusammenschmelzen von *N*-Methyl-*o*-phenylenediamin mit Thioharnstoff, das 1,5-Dimethyl-benzimidazolthion³⁾ aus I durch Methylieren mit Methyljodid in Alkohol, das 1,5-Dimethyl-benzimidazolthion³⁾ durch weiteres Methylieren der 1-Methyl-Verbindung mit Dimethylsulfat und das 1,3-Dimethyl-benzimidazolthion³⁾ aus *N,N'*-Dimethyl-*o*-phenylenediamin durch Ringschluß mit Schwefelkohlenstoff dargestellt.

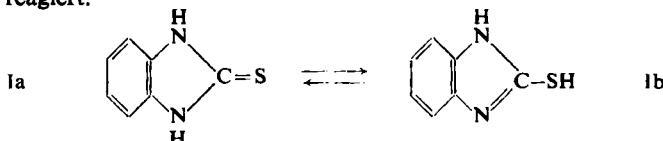
Wir führten zunächst die Methylierung von I mit überschüssigem Diazomethan in Äther durch. Da I mit Diazomethan nur sehr langsam reagiert, wurde zur Be-

¹⁾ VI. Mitteil.: H. ZINNER, H. HÜBSCH und D. BURMEISTER, Chem. Ber. 90, 2246 [1957].

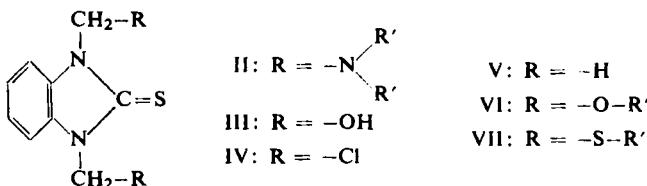
²⁾ W. G. BYWATER, D. A. McGINTY und N. D. JENESEL, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 85, 15 [1945].

³⁾ K. FUTAKI, J. pharmac. Soc. Japan 74, 1365 [1954]; zit. nach C. A. 49, 15876 [1955].

schleunigung der Reaktion Aluminiumisopropylat zugesetzt. Es konnten 72 % S-Methyl-, 12 % 1.S-Dimethyl- und nur 0.25 % d. Th. 1.3-Dimethyl-benzimidazolthion isoliert werden. Die Methylierung mit Dimethylsulfat und Natronlauge bei pH 8–10 lieferte 16 % S-Methyl- und 53 % 1.S-Dimethyl-benzimidazolthion; 1.3-Dimethyl-Verbindung konnten wir hier nicht auffinden. Aus diesen Versuchsergebnissen geht eindeutig hervor, daß auch das Benzimidazolthion bei Alkylierungen hauptsächlich in der Mercapto- (Ib) und nur zu einem sehr geringen Teil in der Thion-Form (Ia) reagiert.



Das Benzimidazolthion (I) bildet, in Methanol suspendiert, mit sek. Aminen und Formaldehyd in spontan verlaufenden Reaktionen Mannich-Basen (II). Da I zwei reaktionsfähige Wasserstoffatome besitzt, könnten die gebildeten Mannich-Basen entweder Mono- oder aber Disubstitutionsprodukte von I sein. Es zeigte sich aber, daß in allen untersuchten Fällen nur Bis-dialkylaminomethyl-benzimidazolthione (II) entstanden. Es ist uns nicht gelungen, Mono-dialkylaminomethyl-Verbindungen darzustellen, auch wenn die entsprechenden Mol.-Verhältnisse angewandt wurden. Das Bis-morpholinomethyl- und das Bis-piperidinomethyl-benzimidazolthion kristallisieren beim Abkühlen sofort aus, die Bis-dimethylaminomethyl- und die Bis-diäthylaminomethyl-Verbindung beim Stehenlassen im Eisschrank, während die Bis-[di-n-propylaminomethyl]- und die Bis-[di-n-butylaminomethyl]-Verbindung nur als unreine Öle erhalten wurden. Von den genannten Mannich-Basen ist die Morpholino-Verbindung die stabilste, sie kann aus Äthanol umkristallisiert werden. Die übrigen drei kristallisierten Basen zersetzen sich beim Erwärmen in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln, sie werden durch Umkristallisieren aus Petroläther gereinigt.



L. MONTI und M. VENTURI⁴⁾ stellten aus I durch Behandeln mit Formaldehyd das Bis-hydroxymethyl-benzimidazolthion (III) dar. Die gleiche Verbindung erhält man durch partielle Hydrolyse der Mannich-Basen (II) mit wäßr. Essigsäure⁵⁾. Andererseits bilden sich aus III die Mannich-Basen auf Zusatz eines Amins in spontaner Reaktion zurück. Wir nehmen daher an, daß sich die Mannich-Basen des Benzimidazolthions nach dem gleichen Mechanismus bilden wie die des Benzoxazolons⁶⁾.

Durch wasserfreie Säuren, z. B. Chlorwasserstoff in Chloroform, werden die Mannich-Basen nicht gespalten, sie bilden damit kristallisierte Hydrochloride, die aber

⁴⁾ Gazz. chim. ital. 76, 365 [1946].

5) Nur bei dem sehr stabilen Bis-morpholinomethyl-benzimidazolthion ist uns diese Hydrolyse nicht gelungen. 6) H. ZINNER und H. HERBIG, Chem. Ber. 90, 1548 [1957].

sehr hygroskopisch sind und sich daher nicht analysenrein isolieren lassen. Auch die Jodmethylate der Basen sind wegen großer Zersetzungsfähigkeit meist nicht rein darstellbar.

Bei den Mannich-Reaktionen reagiert das Benzimidazolthion, wie einleitend schon bemerkt, in der Thion-Form (Ia), die gebildeten Basen sind 1,3-Bis-dialkylamino-methyl-Verbindungen (II). Das läßt sich beweisen, indem man sie über das 1,3-Bis-hydroxymethyl-⁷⁾ (III) in das 1,3-Bis-chlormethyl-benzimidazolthion (IV) überführt und dieses mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Dabei wird der Heteroring nicht aufgespalten wie beim Benzoxazolon und Benzoxazolthion, sondern es tritt nur eine Hydrierung der beiden Chlormethylgruppen unter Bildung des bekannten 1,3-Dimethyl-benzimidazolthions (V) ein.

Zur weiteren Charakterisierung wurde IV mit Natriumäthylat zum 1,3-Bis-äthoxy-methyl-benzimidazolthion (VI) und mit Natriummercaptiden zu Bis-alkylmercapto-methyl-benzimidazolthionen (VII) umgesetzt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Methylierung des Benzimidazolthions (I)

1. Mit Diazomethan: 40.5 g fein gepulvertes I werden 24 Stdn. mit einer Lösung von 25 g *Diazomethan* in 650 ccm Äther, der 1.5 g *Aluminiumisopropylat* enthält, bei 20° gerührt. Man läßt noch 20 Tage bei Zimmertemp. stehen, engt auf ca. 100 ccm ein und filtriert. Man gewinnt das rohe, kristallisierte *S*-Methyl-benzimidazolthion und Filtrat A. Aus ersterem erhält man durch Umkristallisieren aus Aceton und Äthanol (1:1) 25 g reine Verbindung. Die dabei anfallende Mutterlauge wird mit 150 ccm 10-proz. Natronlauge versetzt und i. Vak. auf 100 ccm eingeengt. Durch Extraktion mit Äther und Eindampfen des Extraktes gewinnt man 2.8 g rohes, öliges 1,5-Dimethyl-benzimidazolthion (Aufarbeitung siehe unten). Die wäßr., stark alkalische Schicht wird mit konz. Salzsäure bis pH 8 versetzt. Dabei scheidet sich weitere rohe *S*-Methyl-Verbindung ab. Sie wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Die Gesamtausb. an *S*-Methyl-benzimidazolthion (Schmp. 197–199°) beträgt 32 g (72 % d. Th.).

Aus dem Filtrat A erhält man durch Eindampfen 6.2 g rohes, öliges 1,5-Dimethyl-benzimidazolthion, es wird mit den oben genannten 2.8 g vereinigt; die Gesamtmenge wird zunächst bei 1 Torr und 130–150° Badtemp. (es bleibt ein Rückstand von 0.9 g) und dann bei 10⁻⁴ Torr und 60–70° Badtemp. (Rückstand 0.5 g) destilliert. Das Destillat kristallisiert in Tafeln, die mit Petroläther von anhaftendem Öl befreit werden. Ausb. 5.7 g (12 % d. Th.), Schmp. 51–53°.

Die zuvor genannten Rückstände (0.9 + 0.5 g) werden bei 10⁻⁴ Torr und 115° Badtemp. sublimiert. Am Kühler scheidet sich zunächst etwas 1,5-Dimethyl- und dann das 1,3-Dimethyl-benzimidazolthion (0.5 g) in langen Nadeln ab; diese werden zweimal aus Methanol/Wasser unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0.12 g (0.25 % d. Th.), Schmp. 147–150°.

2. Mit Dimethylsulfat: Man löst 12 g I in 250 ccm 1,6-proz. Natronlauge, gibt 5 Tropfen Phenolphthalein-Lösung hinzu und dann so viel 2*n* HCl, bis der Indikator gerade entfärbt wird (dabei scheidet sich I teilweise wieder feinkristallin aus). Unter Rühren gibt man tropfenweise 23 g *Dimethylsulfat* und gleichzeitig so viel 2*n* NaOH hinzu, daß die Lösung nach dem

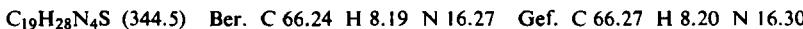
⁷⁾ Die Struktur der Verbindung ist von L. MONTI und M. VENTURI⁴⁾ nicht bewiesen worden.

Entfärben gerade wieder rosa wird. Nach Zugabe des Methylierungsmittels röhrt man bei p_{H} 8–10 (Zutropfen von 2*n* NaOH) 20 Min. bei 20°, anschließend 60 Min. bei 50°. Dann bringt man die ungelösten Anteile durch Zugabe von 10 g Natriumhydroxyd in Lösung und engt auf 200 ccm ein. Nach dem Abkühlen scheiden sich Natriumsulfat und öliges 1.*S*-Dimethyl-benzimidazolthion ab. Man filtriert das Natriumsulfat ab, wäscht mit Äther nach und extrahiert das Filtrat mit Äther. Die Aufarbeitung der wäbr. Phase wird unten beschrieben. Die vereinigten äther. Schichten werden mit Ätznatron getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (9.5 g gelbes Öl) wird bei 10⁻⁴ Torr und 60–70° Badtemp. mehrfach fraktioniert destilliert, wobei zuerst 1.*S*-Dimethyl- und dann *S*-Methyl-benzimidazolthion übergeht. Man gewinnt so 7.5 g (53 % d. Th.) 1.*S*-Dimethyl-benzimidazolthion und 0.9 g rohes *S*-Methyl-benzimidazolthion; letzteres wird mit dem Rohprodukt vereinigt, das man aus der oben genannten wäbr. alkalischen Phase durch Ansäuern mit Salzsäure gewonnen hat. Nach Umkristallisieren aus Äthan/Wasser erhält man 2.1 g (16 % d. Th.) reines *S*-Methyl-benzimidazolthion.

Die Mannich-Basen des Benzimidazolthions (II)

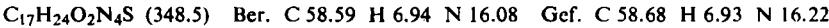
1. *1,3-Bis-piperidinomethyl-benzimidazolthion*: a) 1.5 g (0.01 Mol) I werden in 10 ccm Methanol suspendiert und mit 2.2 ccm *Piperidin* und dann mit 2.3 ccm 35-proz. *Formalin* versetzt. Unter starker Wärmeentwicklung entsteht eine Lösung, aus der beim Abkühlen das Rohprodukt auskristallisiert. Es wird aus Petroläther (Sdp. 60–70°) umkristallisiert. Ausb. 2.9 g (84 % d. Th.), Nadelchen, Schmp. 124–125°.

b) 2.12 g (0.01 Mol) III werden in 10 ccm Methanol suspendiert und mit 2.2 g *Piperidin* versetzt. Man arbeitet auf wie zuvor. Ausb. 2.6 g (76 % d. Th.).



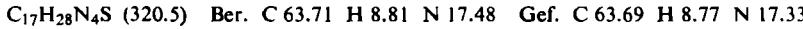
2. *1,3-Bis-morpholinomethyl-benzimidazolthion* gewinnt man: a) mit 2 ccm *Morpholin*, wie unter 1a) beschrieben. Ausb. 2.7 g (77 % d. Th.), Nadelchen aus Methanol, Schmp. 213 bis 214°.

b) mit 2 ccm *Morpholin* wie unter 1b). Ausb. 2.2 g (63 % d. Th.).



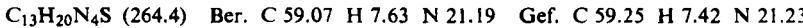
3. *1,3-Bis-diäthylaminomethyl-benzimidazolthion* gewinnt man: a) mit 2.3 ccm *Diäthylamin* wie unter 1a); das Rohprodukt kristallisiert aber erst beim Aufbewahren bei –3° aus. Ausb. 2.3 g (72 % d. Th.), Prismen aus Petroläther (Sdp. 30–50°), Schmp. 54–55°.

b) Mit 2.3 ccm *Diäthylamin* wie unter 1b) und nach Aufarbeiten wie zuvor. Ausb. 1.8 g (56 % d. Th.).

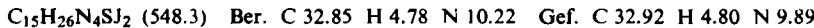


4. *1,3-Bis-dimethylaminomethyl-benzimidazolthion* wird gewonnen: a) mit 3.5 ccm 40-proz. *Dimethylaminlösung* wie unter 1a); das Rohprodukt kristallisiert jedoch aus der erkalteten Lösung erst nach mehrtägigem Stehenlassen aus. Ausb. 2.0 g (76 % d. Th.), Prismen aus Petroläther (Sdp. 60–70°), Schmp. 80–81°.

b) mit 3.5 ccm *Dimethylaminlösung* wie unter 1b) und nach Aufarbeiten wie zuvor. Ausb. 0.8 g (30 % d. Th.).



Jodmethylat: 2.64 g *Bis-dimethylaminomethyl-benzimidazolthion* werden in 10 ccm Chloroform mit 3.12 g *Methyljodid* 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, dreimal mit je 20 ccm Aceton ausgekocht und über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 4.8 g (88 % d. Th.); die Verbindung hat keinen definierten Schmp.



1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazolthion und Derivate

1. 1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazolthion (*III*): a) 1.5 g *I* werden in 20 ccm heißem Wasser aufgeschlämmt, mit 5 ccm 35-proz. Formalin versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung wird filtriert, mit 40 ccm kaltem Wasser versetzt, das abgeschiedene Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.75 g (83 % d. Th.), Schmp. 160–162°.

b) 0.01 Mol einer Mannich-Base wird bei 50° in 20 ccm 95-proz. Essigsäure gelöst und 8 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Dann verdünnt man mit 40 ccm Wasser, kühlt auf 0° ab und kristallisiert das ausgefallene Rohprodukt um. Die Ausbeuten betragen bei der Hydrolyse der einzelnen Vertreter 57–71 % d. Th.

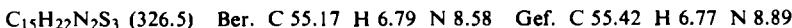
2. 1.3-Bis-chlormethyl-benzimidazolthion (*IV*): 2.12 g fein gepulvertes *III* werden tropfenweise mit 8 ccm Thionylchlorid versetzt und anschließend auf 50° erwärmt, bis eine Lösung entstanden ist. Dann wird filtriert und auf –15° abgekühlt. Die auskristallisierten Nadeln werden abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen. Ausb. 1.35 g (55 % d. Th.), Schmp. 196–199°.



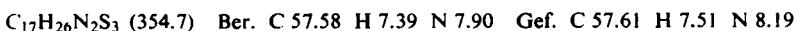
3. 1.3-Bis-äthoxymethyl-benzimidazolthion (*VI*): Man löst 0.3 g Natrium in 10 ccm absol. Äthanol, fügt 1.24 g *IV* hinzu, erwärmt 5 Stdn. unter Rückfluß und gießt anschließend in Wasser. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.16 g (87 % d. Th.), Kristallpulver, Schmp. 97°.



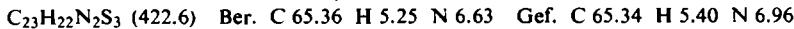
4. 1.3-Bis-[*n*-propylmercapto-methyl]-benzimidazolthion (*VII*): Man löst 0.3 g Natrium in 10 ccm absol. Äthanol, fügt 0.83 ccm *n*-Propylmercaptopan und dann 1.24 g *IV* hinzu und erwärmt unter Röhren 6 Stdn. bei 40–50°. Das beim Eingießen in Wasser ausfallende Rohprodukt wird bei maximal 40° in Methanol gelöst und die Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Beim Stehenlassen kristallisieren 1.2 g (74 % d. Th.) Nadeln vom Schmp. 66–67° aus.



5. 1.3-Bis-[*n*-butylmercapto-methyl]-benzimidazolthion wird mit 1.2 ccm *n*-Butylmercaptopan wie zuvor gewonnen. Ausb. 1.25 g (71 % d. Th.), Schuppen, Schmp. 62–63°.



6. 1.3-Bis-[benzylmercapto-methyl]-benzimidazolthion gewinnt man mit 1.3 g Benzylmercaptoan, wie unter 4. beschrieben, jedoch durch 8 stdg. Erhitzen unter Rückfluß und Umkristallisieren des Rohproduktes aus Essigester. Ausb. 1.5 g (71 % d. Th.), Prismen, Schmp. 132–133°.



Reduktion von 1.3-Bis-chlormethyl- (*IV*) zum 1.3-Dimethyl-benzimidazolthion (*V*)

Zu einer Aufschämmung von 2.47 g *IV* in 100 ccm Äther gibt man tropfenweise unter Röhren 1.0 g LiAlH_4 in 50 ccm Äther und erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß. Dann kühlt man auf –15° ab, lässt langsam 10 ccm Wasser hinzutropfen, trennt die äther. Schicht ab, trocknet über Calciumchlorid und dampft ein. Der Rückstand wird zweimal aus Petroläther (Sdp. 60–70°) umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (39 % d. Th.), Schmp. 150–152°.