

Benzazole. XVII¹⁾

MANNICH-Basen des d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthions

Von HELMUT ZINNER und WOLFGANG SCHRITT

Inhaltsübersicht

Die MANNICH-Reaktion von d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthion mit Formaldehyd und sekundären aliphatischen sowie primären aromatischen Aminen wird untersucht.

Beim Vermischen einer Aufschlämmung von d,l-trans-Hexahydrobenzoxazolthion²⁾ in Methanol mit Formalin und einem sekundären aliphatischen Amin setzt spontan eine exotherme Reaktion ein. Aus der zunächst entstandenen Lösung scheiden sich nach kurzer Zeit MANNICH-Basen ab, das N-Piperidinomethyl- und Morphinomethyl-HHBT als kristallisierte Verbindungen, das N-Diäthylaminomethyl- und N-Dimethylaminomethyl-HHBT als Öle, die erst beim Stehenlassen im Eisschrank zur Kristallisation zu bringen sind. Das N-Piperidinomethyl-HHBT, dessen Darstellung wir näher untersuchten, bildet sich ebenfalls spontan aus HHBT und Hydroxymethylpiperidin oder Methylen-bis-piperidin sowie aus N-Hydroxymethyl-HHBT und Piperidin. Wenn man die MANNICH-Reaktion bei Gegenwart von Alkalien durchführt, scheidet sich aus der alkoholischen Lösung keine MANNICH-Base ab; erst auf Zugabe von Wasser fallen die Basen aus. Das deutet darauf hin, daß die MANNICH-Basen im alkalischen Medium zwar entstehen können, aber nach einem anderen Mechanismus.

Die dargestellten MANNICH-Basen sind recht empfindlich gegen hydroxylhaltige Lösungsmittel. Piperidinomethyl-, Morphinomethyl- und Diäthylaminomethyl-HHBT lassen sich aus indifferenten Lösungsmitteln noch umkristallisieren; beim Dimethylaminomethyl-HHBT tritt hier bereits teilweise Zersetzung ein. Wir konnten diese Verbindung daher nicht rein gewinnen.

¹⁾ XVI. Mitteilung: H. ZINNER u. W. SCHRITT, J. prakt. Chem. [4] 15, 72 (1961).

²⁾ Im folgenden Text abgekürzt als HHBT bezeichnet.

Auch mit primären aromatischen Aminen und Formaldehyd geht HHBT die MANNICH-Reaktion ein. Man gewinnt dabei einheitliche Arylaminomethyl-hexahydrobenzoxazolthione. Diese entstehen in Analogie zu den entsprechenden Verbindungen des Benzoxazolons³⁾ und des Benzthiazolons⁴⁾ auch aus HHBT und Methylen-bis-aminen oder 1,3,5-Triaryl-trimethylentriaminen (trimerisierte SCHIFFSche Basen) sowie aus N-Hydroxymethyl-HHBT und Aminen. Bei Gegenwart von Alkalien erhält man die MANNICH-Basen ebenfalls, allerdings erst nach Zugabe von Wasser zu der alkoholischen Lösung.

Die Arylaminomethyl-hexahydrobenzoxazolthione sind im Gegensatz zu denen des Benzoxazolons³⁾ und des Benzthiazolons⁴⁾ in Äthanol, in dem sie dargestellt werden, gut löslich und kristallisieren daher oft erst beim Stehen im Eisschrank aus. Sie sind auch nicht so stabil und lassen sich nur aus indifferenten Lösungsmitteln unzersetzt umkristallisieren.

Die MANNICH-Basen lassen sich am Stickstoff der Arylaminomethyl-Gruppe durch Behandeln mit Acetylchlorid und Pyridin acetylieren. Die so erhaltenen N-[Acetyl-arylaminomethyl]-hexahydrobenzoxazolthione sind gut kristallisierte, beständige Verbindungen.

Wir versuchten zunächst, die Struktur der dargestellten MANNICH-Basen durch partielle Hydrolyse⁴⁾ zum bekannten N-Hydroxymethyl-HHBT¹⁾ zu beweisen. Dabei trat aber entweder totale Hydrolyse zu HHBT ein, oder es fand eine undefinierte Zersetzung statt. Der Strukturbeweis gelang uns dann, indem wir aus N-Chlormethyl-HHBT¹⁾ und Aminen N-Arylaminomethyl-hexahydrobenzoxazolthione synthetisierten, die mit denen durch MANNICH-Kondensation entstandenen identisch waren. Die Umsetzung von N-Chlormethyl-HHBT mit Piperidin, Morpholin und Diäthylamin verlief recht glatt, die erzielten Ausbeuten betrugen 42–52% der Theorie. Beim Einsatz der aromatischen Amine trat erhebliche Zersetzung auf, die Ausbeuten waren hier sehr gering.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der MANNICH-Basen

Rk. 1: Man versetzt eine Aufschämmung von 1,57 g (0,01 Mol) HHBT in 10 cm³ Methanol mit 0,011 Mol eines Amins und 1,3 cm³ 35proz. Formalin, schüttelt, bis Lösung eingetreten ist, lässt bei 20° stehen, bis sich die ersten Kristalle abscheiden, stellt dann 16 Stunden in den Eisschrank, saugt das Rohprodukt ab, wäscht mit Wasser, trocknet und kristallisiert um.

Rk. 1': Wird wie zuvor, jedoch bei Gegenwart von 0,01 Mol Natriummethylat durchgeführt. Nach eingetretener Lösung lässt man einige Stunden stehen, fügt 5 cm³ Wasser hinzu und arbeitet wie zuvor auf.

³⁾ H. ZINNER u. H. WIGERT, Chem. Ber. **94**, 2209 (1961).

⁴⁾ H. ZINNER u. W. NIMMICH, J. prakt. Chem. [4] **14**, 139, 150 (1961).

Rk. 2: Wird mit HHBT und 0,01 Mol eines Methylen-bis-amins wie bei Rk. 1 durchgeführt.

Rk. 3: Wird mit 1,87 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-HHBT¹⁾ und 0,011 Mol eines Amins, wie unter Rk. 1 angegeben, durchgeführt.

Rk. 4: Eine Lösung von 0,02 Mol eines Amins in 10 cm³ Methanol wird mit 2,05 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-HHBT¹⁾ versetzt. Unter Erwärmung tritt Lösung ein. Man fügt 2 cm³ Wasser hinzu, läßt auskristallisieren und arbeitet wie üblich auf.

Darstellung der N-[Acetyl-arylaminomethyl]-hexahydrobenzoxazol-thione: Man versetzt eine Lösung von 0,01 Mol einer MANNICH-Base in 20 cm³ Pyridin bei -5° tropfenweise mit 0,86 g (0,011 Mol) Acetylchlorid, läßt 2 Stunden bei 20° stehen, gießt in 50 cm³ Eiswasser, läßt das Rohprodukt auskristallisieren, filtriert, wäscht mehrfach mit Wasser, trocknet über Schwefelsäure und kristallisiert aus Essigester/Petroläther um.

N-Piperidinomethyl-HHBT: Nadeln aus Petroläther, Schmp. 113—114°, Ausb. nach Rk. 1 82%, Rk. 1' 66%, Rk. 2 73%, Rk. 3 86%, Rk. 4 43% d. Th.

C₁₃H₂₂N₂OS (254,4) ber.: C 61,38; H 8,72; N 11,02;
gef.: C 61,39; H 8,61; N 10,72.

N-Morpholinomethyl-HHBT: Nadeln aus Essigester/Petroläther (1:4), Schmp. 134—135°, Ausb. nach Rk. 1 86%, Rk. 1' 58%, Rk. 4 52% d. Th.

C₁₂H₂₀N₂O₂S (256,4) ber.: C 56,21; H 7,87; N 10,93;
gef.: C 56,12; H 7,83; N 10,88.

N-Diäthylaminomethyl-HHBT: Prismen aus Petroläther, Schmp. 68—69°, Ausb. nach Rk. 1 66%, Rk. 1' 45%, Rk. 4 41% d. Th.

C₁₂H₂₂N₂OS (242,4) ber.: C 59,46; H 9,15; N 11,56;
gef.: C 59,39; H 8,83; N 11,35.

N-Anilinomethyl-HHBT: Nadelchen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 140 bis 142°, Ausb. nach Rk. 1 76%, Rk. 1' 54%, Rk. 2 61%, Rk. 3 64% d. Th.

C₁₄H₁₈N₂OS (262,4) ber.: C 64,09; H 6,92; N 10,68;
gef.: C 64,15; H 7,11; N 10,71.

Acetat: Nadelchen, Schmp. 160—162°, Ausb. 82% d. Th.

C₁₆H₂₀N₂O₂S (304,4) ber.: C 63,13; H 6,62; N 9,20;
gef.: C 63,30; H 6,50; N 9,09.

N-[o-Tolidinomethyl]-HHBT: Nadelchen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 133—135°, Ausb. nach Rk. 1 83%, Rk. 1' 54%, Rk. 2 67%, Rk. 3 72% d. Th.

C₁₅H₂₀N₂OS (276,4) ber.: C 65,18; H 7,30; N 10,14;
gef.: C 65,45; H 7,24; N 10,45.

N-[p-Tolidinomethyl]-HHBT: Prismen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 125—127°, Ausb. nach Rk. 1 72%, Rk. 1' 54%, Rk. 2 65%, Rk. 3 68% d. Th.

C₁₅H₂₀N₂OS (276,4) ber.: C 65,18; H 7,30; N 10,14;
gef.: C 65,42; H 7,40; N 10,08.

Acetat: Nadeln, Schmp. 182—183°, Ausb. 78% d. Th.

C₁₇H₂₂N₂O₂S (318,4) ber.: C 64,13; H 6,97; N 8,80;
gef.: C 63,83; H 6,99; N 8,88.

N-[2,3-Dimethyl-anilinomethyl]-HHBT: Nadeln aus Essigester, Schmp. 167—168°, Ausb. nach Rk. 1 76%, Rk. 3 61% d. Th.

$C_{15}H_{22}N_2OS$ (290,4) ber.: C 66,18; H 7,64; N 9,65;
gef.: C 66,04; H 7,86; N 9,83.

N-[o-Anisidinomethyl]-HHBT: Nadelchen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 104—106°, Ausb. nach Rk. 1 75%, Rk. 1' 51%, Rk. 2 61%, Rk. 3 64% d. Th.

$C_{15}H_{20}N_2O_2S$ (292,4) ber.: C 61,61; H 6,89; N 9,58;
gef.: C 61,88; H 7,07; N 9,57.

N-[p-Anisidinomethyl]-HHBT: Prismen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 112—114°, Ausb. nach Rk. 1 78%, Rk. 1' 56%, Rk. 2 73%, Rk. 3 68% d. Th.

$C_{15}H_{20}N_2O_2S$ (292,4) ber.: C 61,61; H 6,89; N 9,58;
gef.: C 61,78; H 7,02; N 9,41.

Acetat: Nadeln, Schmp. 149—150°, Ausb. 87% d. Th.

$C_{17}H_{22}N_2O_3S$ (334,4) ber.: C 61,06; H 6,63; N 8,38;
gef.: C 61,22; H 6,37; N 8,51.

N-[p-Phenetidinomethyl]-HHBT: Prismen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 93—95°, Ausb. nach Rk. 1 75%, Rk. 1' 52%, Rk. 3 65% d. Th.

$C_{16}H_{22}N_2O_2S$ (306,3) ber.: C 62,72; H 7,24; N 9,14;
gef.: C 63,01; H 7,13; N 9,07.

Acetat: Blättchen, Schmp. 144—145°, Ausb. 86% d. Th.

$C_{18}H_{24}N_2O_3S$ (348,4) ber.: C 62,05; H 6,94; N 8,04;
gef.: C 61,79; H 7,21; N 7,94.

N-[p-Chloranilinomethyl]-HHBT: Nadelchen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 158—159°, Ausb. nach Rk. 1 81%, Rk. 3 67% d. Th.

$C_{14}H_{17}ClN_2OS$ (296,8) ber.: C 56,65; H 5,77; N 9,44;
gef.: C 56,87; H 5,99; N 9,59.

N-[p-Bromanilinomethyl]-HHBT: Nadelchen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 144—145°, Ausb. nach Rk. 1 73%, Rk. 3 61% d. Th.

$C_{14}H_{17}BrN_2OS$ (341,4) ber.: C 49,27; H 5,02; N 8,21;
gef.: C 49,53; H 5,16; N 8,21.

N-[m-Nitranilinomethyl]-HHBT: Man schüttelt eine Lösung von 1,57 g HHBT in 25 cm³ Methanol mit 1,52 g (0,011 Mol) m-Nitranilin und 1,3 cm³ Formalin etwa 5 Minuten. Zunächst tritt Lösung ein, anschließend scheidet sich orangegelbes N,N'-Methylen-bis-m-nitranilin ab. Läßt man einen Monat bei 20°, oder 60 Stunden bei 50° stehen, verschwinden die orangegelben Nadeln und es kristallisiert die zitronengelbe MANNICH-Base aus. Diese wird abgesaugt, mehrmals mit warmem Methanol gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 81% d. Th., gelbe Nadeln, Schmp. 173—175°.

$C_{14}H_{17}N_3O_3S$ (307,4) ber.: C 54,70; H 5,58; N 13,68;
gef.: C 54,91; H 5,75; N 13,69.

Rostock, Institut für Organische Chemie und Kinderklinik der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. März 1961.