

HELMUT ZINNER und BODO SPANGENBERG

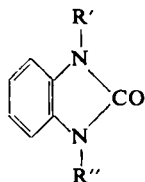
Benzazole, VIII¹⁾**Mannich-Basen des Benzimidazolons,
ein Beitrag zum Bildungsmechanismus von N-Mannich-Basen**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 5. April 1958)

Aus Benzimidazolone, Formaldehyd und sek. aliphatischen Aminen entstehen 1-Hydroxymethyl-3-dialkylaminomethyl-benzimidazolone, die beim Behandeln mit überschüssigen Aminen 1.3-Bis-dialkylaminomethyl-benzimidazolone bilden. Die Strukturen dieser Mannich-Basen werden durch Überführen in das 1.3-Bis-chlormethyl-benzimidazolone und dessen Reduktion mit Lithiumborhydrid zum 1.3-Dimethyl-benzimidazolone bewiesen. Der Bildungsmechanismus für die Mannich-Basen des Benzimidazolons wird durch Abfangen der 1-Hydroxymethyl-3-dialkylaminomethyl-benzimidazolone als Zwischenprodukte sichergestellt.

Das Benzimidazolone (I) besitzt zwei acide Wasserstoffatome und ist befähigt, mit Aminen und Formaldehyd Mannich-Basen zu bilden. Die Reaktion verläuft hier aber wesentlich langsamer als bei den anderen bisher untersuchten Benzazolen¹⁻³⁾. Beim Vermischen einer Aufschlämmung von Benzimidazolone in Äthanol mit Formalin und Dimethylamin oder Diäthylamin tritt zunächst Lösung ein, aus der erst nach einer Woche Reaktionsprodukte auskristallisieren. Diese sind aber nicht 1.3-Bis-dialkylaminomethyl-benzimidazolone (II), sondern 1-Hydroxymethyl-3-dialkylaminomethyl-benzimidazolone (III). Die Bildung der Mannich-Basen-Gruppierung vollzieht sich also unter den angegebenen Bedingungen nur an einem N-Atom des Benzimidazolons, am anderen N-Atom bleibt die Reaktion auf der Stufe der Hydroxymethyl-Gruppierung stehen, obwohl 2 Moll. eines sek. Amins eingesetzt werden. Die 1-Hydroxymethyl-3-dialkylaminomethyl-benzimidazolone (III) lassen sich dann durch Behandeln mit Dimethyl- bzw. Diäthylamin in die Mannich-Basen (II) überführen. Diese entstehen auch in einem Arbeitsgang, wenn man die Mannich-Reaktion mit einem größeren Überschuß an sek. Aminen in konz. Lösung durchführt.



- I: $R' = R'' = H$
 II: $R' = R'' = -CH_2-N(Alkyl)_2$
 III: $R' = -CH_2-OH, R'' = -CH_2-N(Alkyl)_2$
 IV: $R' = R'' = -CH_2-OH$
 V: $R' = R'' = -CH_2-Cl$
 VI: $R' = R'' = -CH_2-O-Alkyl$
 VII: $R' = R'' = -CH_2-S-Alkyl$

¹⁾ VII. Mitteil.: H. ZINNER, O. SCHMITT, W. SCHRITT und G. REMBARZ, Chem. Ber. 90, 2852 [1957].

²⁾ H. ZINNER, H. HERBIG und H. WIGERT, Chem. Ber. 89, 2131 [1956].

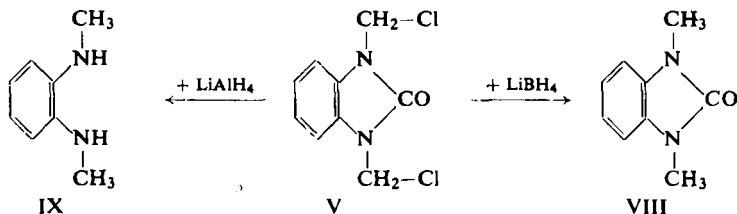
³⁾ H. ZINNER, H. HÜBSCH und D. BURMEISTER, Chem. Ber. 90, 2246 [1957].

Bei Verwendung von Piperidin oder Morpholin als sek. Amine verläuft die Bildung der Mannich-Basen schneller; nach etwa 24 Stdn. kristallisiert gleich das 1.3-Bis-piperidinomethyl- bzw. das 1.3-Bis-morpholinomethyl-benzimidazolone aus, ohne daß es möglich ist, eine Zwischenverbindung vom Typ III zu isolieren.

Das Benzimidazolone bildet mit Formaldehyd das 1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazolone⁴⁾ (IV), welches beim Behandeln mit sek. Aminen ebenfalls die Mannich-Basen (II) bildet. Andererseits lassen sich diese alle mit verd. Essigsäure zu IV hydrolysieren. Die Hydroxymethyl-Verbindung kann durch Behandeln mit Thionylchlorid in das 1.3-Bis-chlormethyl-benzimidazolone (V), dieses mit Natriumalkoholaten in die 1.3-Bis-alkoxymethyl-benzimidazolone (VI) und mit Natriummercaptiden in die 1.3-Bis-alkylmercaptomethyl-benzimidazolone (VII) übergeführt werden.

Durch wasserfreie Säuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure, werden die Mannich-Basen nicht gespalten, sie bilden damit kristallisierte Salze (Hydrochloride), die aber hygroskopisch sind, sich schlecht umkristallisieren lassen und daher nicht analysenrein dargestellt werden können. Beim Erhitzen mit Methyljodid entstehen aus den Mannich-Basen gut kristallisierte quartäre Ammoniumsalze (Jodmethylate), die man nach Umkristallisieren aus Wasser rein erhält.

Die Mannich-Basen könnten sich prinzipiell von der Lactam- oder von der Lactim-Form des Benzimidazolons ableiten, könnten also *N,N'*- oder aber *N,O*-Bis-dialkylaminomethyl-Derivate sein. Da sie sich alle auf das gleiche Bis-hydroxymethyl-benzimidazolone (IV) zurückführen lassen, läuft die Strukturaufklärung der Basen auf den Strukturbeweis von IV⁴⁾ hinaus. Wir versuchten zunächst, den Beweis so zu führen wie bei den Hydroxymethyl-Verbindungen anderer Benzazole^{1, 3, 5)}, indem wir aus IV das Bis-chlormethyl-benzimidazolone (V) herstellten und dieses mit Lithiumaluminiumhydrid reduzierten. Wir hofften, daß dabei der Heteroring erhalten bleibt⁶⁾



und die beiden Chlormethylgruppen unter Bildung des 1.3-Dimethyl-benzimidazolons (VIII) reduziert werden. Statt dessen bildet sich jedoch bei der Reduktion unter Ringsprengung das *N,N'*-Dimethyl-*o*-phenylenediamin (IX). Dieses Ergebnis ist aber kein eindeutiger Beweis dafür, daß in der reduzierten Verbindung die beiden Chlormethylgruppen in 1.3-Stellung gesessen haben. Deshalb benutzten wir dann als Reduktionsmittel das milder wirkende Lithiumborhydrid. Erwartungsgemäß bleibt dabei der

⁴⁾ Das 1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazolone wurde schon von L. MONTI und M. VENTURI (Gazz. chim. ital. 76, 365 [1946]) dargestellt, die Struktur der Verbindung wurde jedoch nicht bewiesen.

⁵⁾ H. ZINNER und H. HERBIG, Chem. Ber. 90, 1548 [1957].

⁶⁾ Beim Behandeln des nicht substituierten Benzimidazolons (I) mit LiAlH₄ wird der Heteroring nicht gespalten, I wird unverändert zurückgewonnen.

Heteroring erhalten, die Chlormethylgruppen werden unter Bildung des 1.3-Dimethylbenzimidazolons (VIII) reduziert. Die Mannich-Basen sind demnach 1.3-Bis-dialkylaminomethyl-benzimidazolone (II).

In früheren Mitteilungen^{1, 3, 5)} hatten wir berichtet, daß sich die Mannich-Basen der Benzazole wahrscheinlich nach einem anderen Mechanismus bilden als die C-Mannich-Basen. Diese entstehen, indem zuerst die Amin-Komponente mit dem Formaldehyd unter Bildung eines Carbenium-immonium-Ions reagiert, das sich dann in einer zweiten Reaktion mit dem Anion der C-aciden Komponente zur C-Mannich-Base umsetzt⁷⁾. Die Mannich-Basen der Benzazole bilden sich jedoch nach unserer Auffassung in der Weise, daß primär das Benzazol (acide Komponente) mit dem Formaldehyd ein Hydroxymethyl-benzazol ergibt, welches dann sekundär mit der Amin-Komponente unter Wasseraustritt die N-Mannich-Base liefert. Für diese Annahme sprechen beim Benzimidazolone wie auch bei den anderen Benzazolen die folgenden experimentellen Befunde: a) Beim Versetzen der Benzazole mit Formaldehyd bilden sich kristallisierte Hydroxymethyl-benzazole, die dann mit Aminen spontan in Mannich-Basen übergehen. b) Diese Reaktion findet auch bei Gegenwart von Natriumalkoholat statt, also unter Bedingungen, wo ein Carbenium-immonium-Ion als Zwischenprodukt nicht auftreten kann. c) Durch verd. Essigsäure werden die Mannich-Basen zu Hydroxymethyl-benzazol und Amin hydrolysiert; es liegt ein Gleichgewicht zwischen Hydroxymethyl-benzazol und Amin einerseits und Mannich-Base und Wasser andererseits vor.

Ein eindeutiger, direkter Beweis für den von uns angenommenen Bildungsmechanismus der Mannich-Basen der Benzazole wäre erbracht, wenn es gelingt, die bei der Reaktion als Zwischenprodukte geforderten Hydroxymethyl-benzazole abzufangen. Bei den früher untersuchten Benzazolen^{1, 3, 5)} war das wegen der zu großen Reaktionsgeschwindigkeit nicht möglich. Das ist uns aber jetzt am Beispiel des Benzimidazolons, wie oben schon angegeben, gelungen.

Der genannte Bildungsmechanismus hat aber zunächst nur Gültigkeit für die N-Mannich-Basen, die aus Benzazolen, Formaldehyd und sek. aliphatischen Aminen entstehen. Wir haben experimentelle Hinweise dafür, daß sich die Mannich-Basen der Benzazole, die mit prim. aromatischen Aminen (an Stelle von sek. aliphatischen Aminen) erhalten werden, nach dem Mechanismus der C-Mannich-Basen bilden.

Offenbar verläuft die Bildung von N-Mannich-Basen nicht nach einem einheitlichen Schema, sondern je nach den eingesetzten Komponenten und nach den gewählten Reaktionsbedingungen auf verschiedenen Wegen.

⁷⁾ H. HELLMANN und G. OPITZ, *Angew. Chem.* **65**, 473 [1953]; **68**, 265 [1956].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Mannich-Basen des Benzimidazolons (II und III)

1. *1-Hydroxymethyl-3-dimethylaminomethyl-benzimidazolon*: Eine Aufschlammung von 1.34 g (0.01 Mol) *Benzimidazolon* in 10 ccm Äthanol wird mit 2.75 ccm (0.022 Mol) einer 40-proz. wäBr. *Dimethylaminlösung* und mit 2.3 ccm (0.03 Mol) 35-proz. *Formalin* versetzt. Nach kurzer Zeit entsteht eine Lösung, aus der im Laufe einer Woche das Rohprodukt auskristallisiert. Dieses wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (54 % d. Th.), Prismen, Schmp. 132°.

$C_{11}H_{15}N_3O_2$ (221.3) Ber. C 59.71 H 6.83 N 18.99 Gef. C 59.51 H 6.91 N 18.62

2. *1-Hydroxymethyl-3-diäthylaminomethyl-benzimidazolon* wird mit 2.3 ccm (0.022 Mol) *Diäthylamin* wie zuvor dargestellt. Ausb. 0.74 g (30 % d. Th.), Prismen, Schmp. 129°.

$C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249.3) Ber. C 62.62 H 7.68 N 16.86 Gef. C 62.38 H 7.73 N 16.74

3. *1.3-Bis-dimethylaminomethyl-benzimidazolon*: a) 1.34 g (0.01 Mol) *Benzimidazolon* werden mit 3.75 ccm (0.03 Mol) 40-proz. *Dimethylaminlösung* und 2.3 ccm (0.03 Mol) 35-proz. *Formalin* versetzt und 3 Tage bei etwa 20° stengelassen. Dann dampft man bei 15 Torr zu einem Öl ein, das bei 1 Torr und 155–160° Badtemp. destilliert wird. Das Destillat kristallisiert beim Stehenlassen im Eisschrank. Nach dem Umkristallisieren aus Äther gewinnt man 0.7 g (28 % d. Th.) Prismen vom Schmp. 57°.

b) 1.94 g (0.01 Mol) *1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazolon* (siehe unten) werden mit 3.75 ccm 40-proz. *Dimethylaminlösung* 3 Tage stengelassen. Dann arbeitet man auf, wie zuvor beschrieben. Ausb. 1.05 g (42 % d. Th.).

c) 2.21 g (0.01 Mol) *1-Hydroxymethyl-3-dimethylaminomethyl-benzimidazolon* werden in 5 ccm *Dimethylaminlösung* gelöst und 1 Woche stengelassen. Dann arbeitet man wie unter a) auf. Ausb. 0.3 g (12 % d. Th.).

$C_{13}H_{20}N_4O$ (248.3) Ber. C 62.87 H 8.12 N 22.56 Gef. C 62.73 H 7.95 N 22.46

Jodmethylat: 1.24 g (0.005 Mol) *1.3-Bis-dimethylaminomethyl-benzimidazolon* werden in 10 ccm Chloroform mit 0.7 ccm (0.011 Mol) *Methyljodid* 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.9 g (34 % d. Th.), Prismen, Schmp. 238° (Zers.).

$C_{15}H_{26}J_2N_4O$ (532.2) Ber. C 33.85 H 4.93 N 10.53 Gef. C 33.95 H 4.90 N 10.63

4. *1.3-Bis-diäthylaminomethyl-benzimidazolon*: a) Mit 3.1 ccm *Diäthylamin* erhält man, wie unter 3a) beschrieben, 1.4 g (46 % d. Th.) Prismen vom Schmp. 42°.

b) Aus 1.94 g *1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazolon* und 3.1 ccm *Diäthylamin* werden, wie unter 3b) angegeben, 1.3 g (43 % d. Th.) reine Verbindung gewonnen.

c) Man löst 2.48 g *1-Hydroxymethyl-3-diäthylaminomethyl-benzimidazolon* unter gelindem Erwärmen in 8.0 ccm *Diäthylamin* und verfährt dann so, wie unter 3c) angegeben. Ausb. 1.1 g (36 % d. Th.).

$C_{17}H_{28}N_4O$ (304.4) Ber. C 67.07 H 9.27 N 18.41 Gef. C 66.73 H 9.28 N 18.30

5. *1.3-Bis-piperidinomethyl-benzimidazolon*: a) Eine Aufschlammung von 1.34 g *Benzimidazolon* in 10 ccm Äthanol wird mit 2.2 ccm *Piperidin* und 2.3 ccm *Formalin* versetzt. Aus der Lösung kristallisiert nach 3 Tagen das Rohprodukt aus, welches getrocknet und aus Petroläther (Sdp. 60–70°) umkristallisiert wird. Ausb. 2.0 g (61 % d. Th.), Prismen, Schmp. 125°.

b) 1.94 g *1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazol*, 5 ccm Äthanol und 2.2 ccm *Piperidin* werden 16 Stdn. stehengelassen; das dabei ausfallende Rohprodukt kristallisiert man aus Petroläther um. Ausb. 2.65 g (81 % d. Th.).

$C_{19}H_{28}N_4O$ (328.5) Ber. C 69.47 H 8.59 N 17.06 Gef. C 69.37 H 8.52 N 17.21

Jodmethylat: 1.64 g (0.005 Mol) *1.3-Bis-piperidinomethyl-benzimidazol* werden wie unter 3. behandelt. Ausb. 1.0 g (33 % d. Th.), Prismen aus Wasser, Schmp. 235° (Zers.).

$C_{21}H_{34}J_2N_4O$ (612.3) Ber. C 41.19 H 5.60 N 9.16 Gef. C 41.18 H 5.62 N 8.83

6. *1.3-Bis-morpholinomethyl-benzimidazol*: a) Wird mit 1.9 ccm (0.022 Mol) *Morpholin* wie unter 5a) angegeben, jedoch durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Chloroform/Petroläther, gewonnen. Ausb. 2.4 g (72 % d. Th.), Prismen, Schmp. 164°.

b) Aus 1.94 g *1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazol* und 1.9 ccm *Morpholin* (in 5 ccm Äthanol) erhält man 2.7 g (81 % d. Th.) reine Verbindung.

$C_{17}H_{24}N_4O_3$ (332.4) Ber. C 61.42 H 7.28 N 16.86 Gef. C 61.73 H 7.38 N 16.62

Jodmethylat: 1.66 g (0.005 Mol) *1.3-Bis-morpholinomethyl-benzimidazol* werden wie unter 3. behandelt. Ausb. 0.83 g (27 % d. Th.), Prismen aus Wasser, Schmp. 205° (Zers.).

$C_{19}H_{30}J_2N_4O_3$ (616.3) Ber. C 37.02 H 4.91 N 9.10 Gef. C 37.32 H 5.25 N 9.05

1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazol und *Derivate*

1. *1.3-Bis-hydroxymethyl-benzimidazol* (IV): a) Nach L. MONTI und M. VENTURI⁴⁾ werden 5 g *Benzimidazol* mit 12 ccm 35-proz. *Formalin* und 45 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird filtriert, das Filtrat mit 250 ccm Wasser versetzt und das ausfallende Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 5.8 g (80 % d. Th.), Nadeln, Schmp. 165°.

b) 0.02 Mol einer *Mannich-Base* (II) werden mit 10 ccm 4-proz. *Essigsäure* 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Dann dampft man bei 15 Torr ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser um. Ausb. 52–60 % d. Th.

2. *1.3-Bis-chlormethyl-benzimidazol* (V): Man löst bei 40° 1.94 g IV in 8.0 ccm *Thionylchlorid*, filtriert schnell durch eine Glasfritte, läßt 1 Stde. bei 20° und dann 6 Stdn. bei 0° stehen, saugt die auskristallisierten Nadelchen ab, wäscht mit Äther und trocknet i. Vak. über Kaliumhydroxyd. Ausb. 1.37 g (59 % d. Th.), Schmp. 167° (Zers.).

$C_9H_8Cl_2N_2O$ (231.1) Ber. C 46.77 H 3.49 N 12.12 Gef. C 46.74 H 3.58 N 12.29

3. *1.3-Bis-methoxymethyl-benzimidazol* (VI): Man löst 0.25 g *Natrium* in 10 ccm *Methanol*, gibt 1.16 g (0.005 Mol) V hinzu, erhitzt 3 Stdn. unter Rühren und Rückfluß, läßt erkalten, gießt in 150 ccm Wasser, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab und kristallisiert nach dem Trocknen aus Petroläther um. Ausb. 0.45 g (41 % d. Th.), Nadelchen, Schmp. 109°.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.2) Ber. C 59.45 H 6.35 N 12.60 Gef. C 59.88 H 6.47 N 12.26

4. *1.3-Bis-äthoxymethyl-benzimidazol* (VI): Wird mit 10 ccm absol. *Äthanol* wie zuvor dargestellt. Ausb. 1.03 g (82 % d. Th.), Nadeln aus Petroläther, Schmp. 103°.

$C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250.3) Ber. C 62.38 H 7.25 N 11.19 Gef. C 61.96 H 7.31 N 11.09

5. *1.3-Bis-äthylmercaptomethyl-benzimidazol* (VII): Man löst 0.25 g *Natrium* in 20 ccm absol. *Äthanol*, gibt 1.16 g (0.005 Mol) V und 0.8 ccm *Äthylmercaptan* hinzu, erwärmt 4 Stdn. unter Rühren und Rückfluß und arbeitet wie unter 3. auf. Ausb. 0.97 g (69 % d. Th.), Nadeln aus Methanol, Schmp. 48°.

$C_{13}H_{18}N_2OS_2$ (282.3) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.92 Gef. C 55.32 H 6.84 N 10.13

6. 1.3-Bis-benzylmercaptomethyl-benzimidazolone (VII) wird wie zuvor mit 1.3 ccm Benzylmercaptan gewonnen. Ausb. 1.15 g (57 % d. Th.), Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 107°.

$C_{23}H_{22}N_2OS_2$ (406.4) Ber. C 67.96 H 5.46 N 6.89 Gef. C 68.11 H 5.61 N 7.17

Die Hydrierung des 1.3-Bis-chlormethyl-benzimidazolons (V)

a) Mit Lithiumaluminiumhydrid zum *N,N'*-Dimethyl-*o*-phenylendiamin⁸⁾ (IX): In eine Suspension von 4.62 g (0.02 Mol) V in 100 ccm Äther läßt man unter Rühren eine Lösung von 2.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm Äther eintropfen, erwärmt dann 6 Stdn. unter Rühren und Rückfluß, kühlt auf 0° ab, zersetzt das überschüssige $LiAlH_4$ mit 2.5 ccm Wasser, gibt 2 ccm 15-proz. Natronlauge hinzu, destilliert den Äther ab, treibt das Amin mit Wasserdampf über, extrahiert das Destillat mit Äther, trocknet den Extrakt über Natriumsulfat, dampft den Äther ab und destilliert das zurückbleibende Öl unter Stickstoff bei 1 Torr und 70° Badtemperatur. Ausb. 1.6 g (59 % d. Th.), farbloses Öl, das sich schnell rot verfärbt.

N,N'-Dimethyl-*N,N'*-dibenzoyl-*o*-phenylendiamin: 1.36 g (0.01 Mol) IX werden in 10 ccm Pyridin mit 2.5 ccm Benzoylchlorid bei 0° versetzt. Man läßt 24 Stdn. bei 20° stehen, engt bei 15 Torr auf das halbe Volumen ein, gibt 50 ccm Wasser hinzu und kristallisiert das ausgefallene Rohprodukt dreimal aus Äthanol/Wasser um. Ausb. 1.1 g (32 % d. Th.), Schmp. 145°.

$C_{22}H_{20}N_2O_2$ (344.4) Ber. C 76.72 H 5.85 N 8.13 Gef. C 76.69 H 5.91 N 7.90

b) Mit Lithiumborhydrid zum 1.3-Dimethyl-benzimidazolone (VIII): Zu einer Aufschlämmung von 2.31 g (0.01 Mol) V in 20 ccm Äther läßt man unter Rühren eine Lösung von 0.44 g $LiBH_4$ in 25 ccm Äther zutropfen, erhitzt anschließend 6 Stdn. unter Rückfluß, kühlt auf 0° ab, gibt tropfenweise 1 ccm Wasser und 1.5 ccm 15-proz. Natronlauge hinzu, filtriert die festen Bestandteile ab, extrahiert diese dreimal mit Äther, vereinigt die Extrakte mit der ätherischen Schicht des Filtrates, trocknet über Natriumsulfat, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Äther um. Ausb. 0.9 g (56 % d. Th.), Nadeln, Schmp. 107.5°. Lit.⁹⁾: Schmp. 106.5–107°.

⁸⁾ Die Verbindung ist schon von O. FISCHER (Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 930 [1901]) auf einem anderen Wege dargestellt worden.

⁹⁾ L. Ss. EFROSS, B. A. PORAI-KOSCHITZ und Ss. G. FARBENSTEIN, J. allg. Chem. (russ.) 23, (85), 1691 [1953], zit. nach C. A. 48, 13686 [1954].