

Mannich-Basen des Saccharins

VON HELMUT ZINNER, ULRICH ZELCK UND GERHARD REMBARZ

Inhaltsübersicht

Saccharin bildet beim Behandeln mit Formaldehyd und sekundären aliphatischen Aminen N-Dialkylaminomethyl-saccharine (Mannich-Basen). Diese entstehen auch aus dem N-Hydroxymethyl-saccharin durch Kondensation mit Aminen. Die Struktur des Hydroxymethyl-saccharins und damit auch die der Mannich-Basen wird durch Überführen in das N-Chlormethyl-saccharin und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum o-Hydroxymethyl-benzolsulfonsäuremethylamid bewiesen. Beim Überführen des Saccharins in Mannich-Basen bleibt der süße Geschmack erhalten.

Beim Behandeln von NH-aciden Verbindungen mit Formaldehyd und Aminen werden allgemein N-Mannich-Basen gebildet. Das Saccharin (I) hat aciden Wasserstoff und gibt unter den üblichen Bedingungen die Mannich-Reaktion. Das Saccharin wird hierbei am besten in Äthanol aufgeschlämmt, mit einem sekundären Amin²⁾ und dann mit Formalin versetzt. Unter Wärmeentwicklung entsteht eine klare Lösung, aus der aber die gebildeten Mannich-Basen (II) nicht, wie es sonst der Fall ist¹⁾³⁾⁴⁾, auskristallisieren. Sie sind in Wasser und Äthanol gut löslich und werden nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zunächst als Sirupe erhalten, die erst beim längeren Stehenlassen kristallisieren. Die Reinigung der rohen Mannich-Basen durch Umkristallisieren ist schwierig und verlustreich. Man löst die Basen in Chloroform auf, setzt bis zur Trübung der Lösung Petroläther zu und wartet die erste Kristallisation ab, ehe man dann in kleinen Anteilen weiteren Petroläther zum Ausfällen hinzufügt.

¹⁾ IX. Mitteilung: H. ZINNER, H. HERBIG, I. WISTUP u. H. WIGERT, Chem. Ber. (im Druck).

²⁾ Als Amine wurden Dimethyl-, Diäthyl-, Di-n-propyl- und Di-n-butylamin sowie Piperidin und Morpholin eingesetzt.

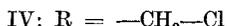
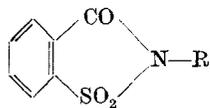
³⁾ H. ZINNER u. B. SPANGENBERG, Chem. Ber. **91**, 1432 (1958).

⁴⁾ H. ZINNER, O. SCHMITT, W. SCHRITT u. G. REMBARZ, Chem. Ber. **90**, 2852 (1957).

Die Mannich-Basen des Saccharins kristallisieren meist in Prismen oder Nadeln, sind sehr hygroskopisch und enthalten mit Ausnahme des Morpholinomethyl-saccharins Kristallwasser, obwohl sie aus organischen Lösungsmitteln umkristallisiert werden. Das Kristallwasser läßt sich nur aus dem Piperidinomethyl-saccharin durch Erhitzen auf 78° im Vakuum entfernen; alle anderen untersuchten Mannich-Basen geben das Kristallwasser unter diesen Bedingungen nur unvollständig ab und zersetzen sich dabei. Wegen der Zersetzlichkeit zeigen die Mannich-Basen auch keine sehr scharfen Schmelzpunkte, einige beginnen vor dem Schmelzen schon zu sintern.

Die Mannich-Basen der bisher untersuchten Benzazole³⁾⁴⁾ ließen sich durch Behandeln mit wäßriger Essigsäure partiell zu entsprechenden Hydroxymethyl-Verbindungen hydrolysieren. Bei den Mannich-Basen des Saccharins ist uns diese partielle Hydrolyse allgemein nicht gelungen, nur das Piperidinomethyl-saccharin liefert dabei in geringer Ausbeute das N-Hydroxymethyl-saccharin (III). Diese Verbindung entsteht in guter Ausbeute, wenn man eine heiße Lösung von Saccharin in Äthanol mit überschüssigem Formalin versetzt. Beim Erkalten kristallisiert III in Nadeln aus, die sich unzerstört aus Chloroform umkristallisieren lassen und ohne Zersetzung bei 128° schmelzen. C. MASELLI⁵⁾ gibt die Darstellung eines Hydroxymethyl-saccharins vom Schmelzpunkt 225° an. Die Nacharbeitung der Versuchsvorschrift führte jedoch zu der Vermutung, daß C. MASELLI nicht ein Hydroxymethyl-saccharin, sondern freies Saccharin (Schmp. 223°) in den Händen hatte.

Die Mannich-Basen bilden sich auch in spontaner Reaktion aus dem N-Hydroxymethyl-saccharin und Aminen²⁾. Wir nehmen daher an, daß sich die Mannich-Basen des Saccharins nach dem gleichen Mechanismus bilden wie die anderer Benzazole³⁾⁴⁾, indem zuerst Saccharin und Formaldehyd unter Bildung von Hydroxymethyl-saccharin reagieren, das sich dann in zweiter Reaktion mit dem Amin zur Mannich-Base umsetzt.

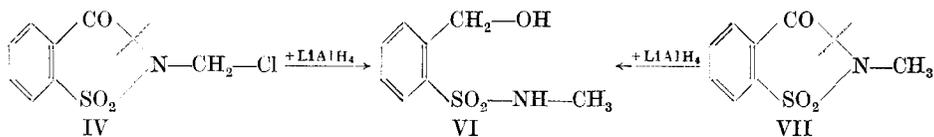


Das N-Hydroxymethyl-saccharin bildet beim Behandeln mit Thionylchlorid in Äther das N-Chlormethyl-saccharin (IV), das zur weiteren Charakterisierung mit Benzylmercaptan und Natriumäthylat in Äthanol in das N-Benzylmercaptomethyl-saccharin (V) übergeführt wird.

⁵⁾ Chem. Zbl. 1900 II, 629.

Das Saccharin ist tautomeriefähig, in Lösung liegt neben der Lactam- auch die Lactim-Form vor, denn beim Methylieren von in Äther gelöstem Saccharin mit Diazomethan wird N-Methyl- neben O-Methyl-saccharin gebildet^{6,7)}. Wenn aber kristallisiertes Saccharin in eine ätherische Diazomethanlösung eingetragen wird, kann dann nur N-Methyl-saccharin isoliert werden^{6,7)}. Das kristallisierte Saccharin ist demnach das Lactam, das durch Diazomethan schneller methyliert wird, als es sich in die Lactim-Form umlagern kann.

Die Mannich-Basen des Saccharins (II) könnten auch prinzipiell Derivate der Lactam- oder der Lactim-Form, also N- oder O-Substitutionsprodukte sein. Da sie alle aus dem Hydroxymethyl-saccharin (III) durch Kondensation mit einem Amin²⁾ dargestellt werden können, müssen sie sich von der gleichen Form des Saccharins ableiten wie III. Daß III und damit auch die Mannich-Basen Derivate der Lactam-Form, also N-Substitutionsprodukte sind, läßt sich beweisen, indem man III zunächst in das Chlormethyl-saccharin (IV) überführt und dieses mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Dabei wird die Chlormethylgruppe zur Methylgruppe reduziert und der Heteroring gleichzeitig aufgespalten; es entsteht das o-Hydroxymethyl-benzolsulfon-säure-methylamid (VI). Zur Kontrolle reduzierten wir auch das bekannte N-Methyl-saccharin (VII) mit Lithiumaluminiumhydrid, hierbei bildete sich ebenfalls VI. Durch Überführen in ein Dibenzoat wird VI näher charakterisiert.



Das Saccharin schmeckt bekanntlich sehr intensiv süß. Nach Leitfähigkeitsuntersuchungen von O. J. MAGIDSON und S. W. GORBATSCHOW⁸⁾ sowie von K. TÄUFEL und C. WAGNER⁹⁾ kommt aber nur dem dissoziierten Saccharin, also dem Saccharin-Anion der süße Geschmack zu. Diese Auffassung wird auch dadurch unterstützt, daß Derivate des Saccharins, die nicht zu dissoziieren vermögen (Chlor-saccharin, Methyl-saccharin), nicht süß schmecken. Die Mannich-Basen (II) und die Hydroxymethyl-Verbindung (III) des Saccharins dürften nach der aufgestellten Theorie keinen Geschmack haben; sie schmecken aber über-

⁶⁾ G. HELLER, J. prakt. Chem. [2] **111**, 1 (1925).

⁷⁾ F. ARNDT u. H. SCHOLZ, Liebigs Ann. Chem. **510**, 62 (1934).

⁸⁾ O. J. MAGIDSON u. S. W. GORBATSCHOW, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1810 (1923).

⁹⁾ K. TÄUFEL u. C. WAGNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 909 (1925).

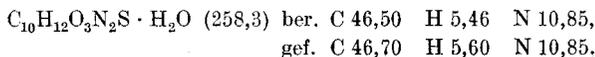
raschenderweise sofort nach dem Auflösen in Wasser intensiv süß und zwar bis zu einer Verdünnung von 1:20000. Hier liegt zunächst die Annahme nahe, daß die Mannich-Basen vielleicht in der wäßrigen Lösung zu Saccharin, Formaldehyd und Base hydrolysiert werden. Das ist aber nicht der Fall. Die Mannich-Basen werden nur durch Säuren hydrolytisch gespalten und sind in neutraler und alkalischer Lösung beständig. Formaldehyd läßt sich in der wäßrigen Lösung auch mit der sehr empfindlichen polarographischen Methode nicht nachweisen. Die Theorie von der Süßigkeit des Saccharins muß daher zunächst dahingehend erweitert werden, daß nicht nur das dissoziierte Saccharin, sondern auch manche nicht dissoziierten Derivate süß schmecken. Wahrscheinlich spielt dabei das Hydrat-Wasser eine Rolle.

Beschreibung der Versuche

Die Mannich-Basen des Saccharins (II)

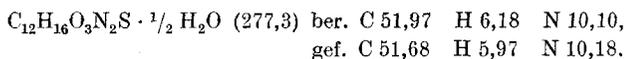
1. N-Dimethylaminomethyl-saccharin-monohydrat: a) 1,83 g (0,01 Mol) Saccharin werden in 5,0 cm³ Äthanol und 1,25 cm³ (0,011 Mol) einer 40proz., wäßrigen Dimethylaminlösung aufgelöst und dann mit 1,1 cm³ 40proz. Formalin versetzt. Man läßt etwa 10 Stunden bei 35° stehen und gießt anschließend in eine flache Schale. Beim Verdunsten des Lösungsmittels entsteht zunächst ein Sirup, der nach mehreren Tagen kristallisiert. Man saugt das Rohprodukt (2,2 g = 85% d. Th.) auf einer Glasfritte ab, wäscht mit wenig Chloroform, löst in Chloroform auf, gibt bis zur beginnenden Trübung Petroläther hinzu und läßt bei -5° stehen. Nach einigen Tagen beginnt die Verbindung zu kristallisieren. Durch mehrere kleine Zugaben von Petroläther erhält man weiteres Kristallisat. Ausb. 0,3 g (12% d. Th.), Nadeln, Schmp. 65–68°.

b) 2,13 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-saccharin (siehe unten) werden mit 5,0 cm³ Äthanol und 1,25 cm³ Dimethylaminlösung versetzt. Unter Erwärmung entsteht eine klare Lösung, die man wie unter a) aufarbeitet. Ausb. an Rohprodukt 2,0 g (77,5% d. Th.).



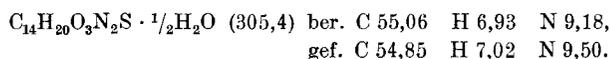
2. N-Diäthylaminomethyl-saccharin-hemihydrat: a) wird mit 1,14 cm³ Diäthylamin wie unter 1a) dargestellt. Der beim Eindunsten der Lösung erhaltene Sirup erstarrt nach einigen Tagen zu Kristallen, die sich nicht umkristallisieren lassen; sie werden mit wenig Chloroform gewaschen und getrocknet. Ausb. 2,4 g (87% d. Th.), Prismen, Schmp. 80–83° nach Sintern ab 65°.

b) Man setzt 2,13 g N-Hydroxymethyl-saccharin mit 1,14 cm³ Diäthylamin wie unter 1b) um, arbeitet jedoch wie zuvor auf. Ausb. 2,5 g (90% d. Th.).



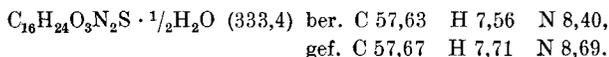
3. N-[Di-n-propylaminomethyl]-saccharin-hemihydrat: a) Mit 1,5 cm³ Di-n-propylamin gewinnt man, wie unter 1a) beschrieben, 2,6 g (85% d. Th.) Rohprodukt, daraus 1,2 g (39% d. Th.) reine Verbindung, Schmp. 89–92° nach Sintern ab 70°.

b) Mit 1,5 cm³ Di-n-propylamin erhält man wie unter 1b) 2,5 g (82% d. Th.) Rohprodukt.



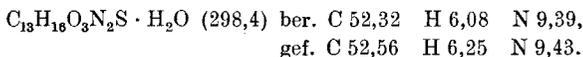
4. N-[Di-n-butylaminomethyl]-saccharin-hemihydrat: a) Mit 1,42 g Di-n-butylamin gewinnt man wie unter 1a) 2,4 g (72% d. Th.) Rohprodukt, daraus 1,1 g (33% d. Th.) reine Verbindung als Prismen vom Schmp. 83–85°.

b) Mit 1,42 g Di-n-butylamin erhält man wie unter 1b) 3,1 g (93% d. Th.) Rohprodukt.

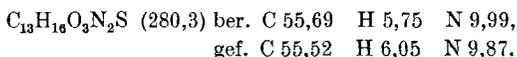


5. N-Piperidinomethyl-saccharin-monohydrat: a) Mit 1,1 cm³ Piperidin werden wie unter 1a) 2,55 g (86% d. Th.) Rohprodukt, daraus 1,95 g (65% d. Th.) reine Prismen vom Schmp. 97–100° gewonnen.

b) Wie unter 1b) angegeben, entstehen mit 1,1 cm³ Piperidin 2,64 g (88% d. Th.) Rohprodukt.

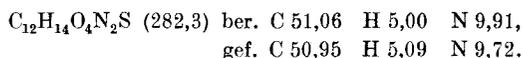


6. N-Piperidinomethyl-saccharin entsteht aus vorstehendem Monohydrat durch Erhitzen auf 78° bei 12 Torr über Diphosphorpentoxyd in der Trockenpistole. Schmp. 123–125°.



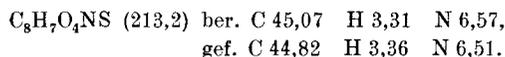
7. N-Morpholinomethyl-saccharin: a) Mit 1,0 cm³ Morpholin gewinnt man wie unter 1a) 2,45 g (87% d. Th.) Rohprodukt, daraus 1,15 g (41% d. Th.) reine Verbindung als Blättchen vom Schmp. 144–146°.

b) Mit 1,0 g Morpholin entstehen wie unter 1b) 2,15 g (76% d. Th.) Rohprodukt.



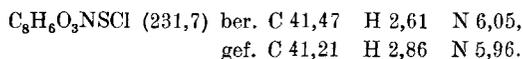
N-Hydroxymethyl-saccharin und Derivate

N-Hydroxymethyl-saccharin (III): Eine heiße Lösung von 18,3 g (0,1 Mol) Saccharin in 100 cm³ Äthanol wird unter Rühren in mehreren Anteilen mit 70 cm³ 40proz. Formalin versetzt. Beim langsamen Abkühlen beginnt die Kristallisation. Man läßt noch etwa 16 Stunden bei 0° stehen, saugt das Rohprodukt ab, wäscht mit Äthanol, trocknet und kristallisiert aus Chloroform um. Ausb. 17,2 g (81% d. Th.), Prismen, Schmp. 128°.

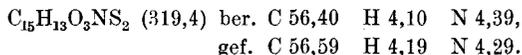


N-Chlormethyl-saccharin (IV): 4,26 g (0,02 Mol) fein gepulvertes N-Hydroxymethyl-saccharin werden in 20 cm³ Äther aufgeschlämmt und unter Rühren tropfenweise mit 40 cm³ Thionylechlorid versetzt. Man erhitzt dann in einem Wasserbad, bis eine klare Lösung entstanden ist, läßt abkühlen und stellt 24 Stunden in ein Kältebad aus Trockeneis/Aceton. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit Äther

gewaschen und über Schwefelsäure und Natriumhydroxyd getrocknet. Ausb. 2,5 g (54% d. Th.), Schmp. 141–143°.

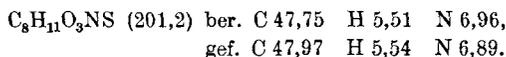


N-Benzylmercaptomethyl-saccharin (V): Zu einer Auflösung von 0,12 g Natrium in 20 cm³ absolutem Äthanol gibt man 0,65 cm³ Benzylmercaptan und 1,16 g N-Chlormethyl-saccharin, rührt 8 Stunden bei 60°, läßt noch 16 Stunden bei 20° stehen, saugt das Rohprodukt ab, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus absolutem Äthanol um. Ausb. 0,7 g (44% d. Th.), kleine Prismen, Schmp. 111–112°.

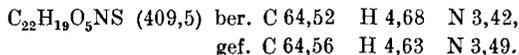


Die Hydrierung von N-Chlormethyl- und N-Methyl-saccharin mit LiAlH₄

o-Hydroxymethyl-benzolsulfonsäure-methylamid (VI): 4,6 g (0,02 Mol) N-Chlormethyl-saccharin oder 3,9 g (0,02 Mol) N-Methyl-saccharin werden in 200 cm³ Äther mit 2,0 g LiAlH₄ 8 Stunden unter Rühren und Rückfluß erwärmt. Dann kühlt man auf –10° ab, gibt tropfenweise 15 cm³ Wasser hinzu und trennt die ätherische Schicht ab. Die wäßrige Schicht, die feste Anteile enthält, wird mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert und achtmal mit je 25 cm³ Äther ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten ätherischen Lösungen über Natriumsulfat und dampft zu einem Sirup ein, der bald kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man 2,0 g (50% d. Th.) verfilzte Nadeln vom Schmp. 78°.



o-Benzoyloxymethyl-benzolsulfonsäure-methylamid-benzoat: 2,0 g o-Hydroxymethyl-benzolsulfonsäure-methylamid werden in 10 cm³ Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2,8 g Benzoylchlorid in 4 cm³ Pyridin versetzt. Dann läßt man 16 Stunden bei 20° stehen, destilliert im Vakuum den größten Teil des Pyridins ab, verreibt den Rückstand mehrmals mit Wasser, saugt das dabei fest gewordene Rohprodukt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 1,8 g (44% d. Th.), Nadeln, Schmp. 120,5°



Rostock, Institut für organische Chemie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. Oktober 1958.