

Benzazole, XV¹⁾

MANNICH-Basen des Benzthiazolons

Von HELMUT ZINNER und WOLFGANG NIMMICH

Inhaltsübersicht

MANNICH-Basen sekundärer aliphatischer und primärer aromatischer Amine werden dargestellt. Der Bildungsmechanismus wird diskutiert.

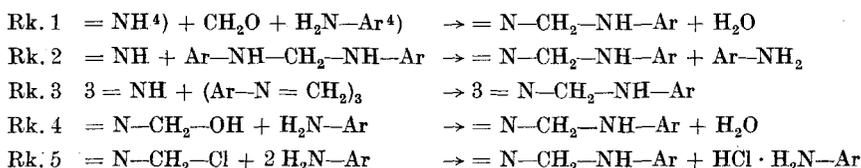
Als N-acide Verbindung bildet Benzthiazolon, in Methanol aufgeschlämmt, auf Zugabe von Formaldehyd und Piperidin, Morpholin, Dimethylamin, Diäthylamin, Di-n-propylamin bzw. Di-n-butylamin MANNICH-Basen (IV). Von diesen kristallisieren das N-Piperidinomethyl- und das Morpholinomethyl-benzthiazolon recht gut; alle anderen MANNICH-Basen konnten wir nur als unreine Öle gewinnen. Die MANNICH-Basen sind relativ unbeständig, beim Erwärmen in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln zersetzen sie sich. Die beiden kristallinen Verbindungen lassen sich aus Petroläther umkristallisieren.

Nachdem wir vom Benzoxazolone MANNICH-Basen primärer aromatischer Amine als gut kristallisierte, beständige Verbindungen dargestellt hatten²⁾, untersuchten wir auch die analogen Verbindungen des Benzthiazolons. Diese Arylaminomethyl-benzthiazolone (IX) entstehen beim Versetzen einer Lösung von Benzthiazolon mit einem Arylamin und Formaldehyd (Rk. 1). Die MANNICH-Basen erhält man auf diese Weise zum Teil auch bei Gegenwart von Natriummethylat (Rk. 1'), allerdings erst nach wesentlich längerer Reaktionszeit auf Zusatz von Wasser und in geringerer Ausbeute. Die MANNICH-Basen bilden sich auch aus Benzthiazolon und Bis-arylamino-methanen (Rk. 2), aus Benzthiazolon und 1,3,5-Triaryl-trimethylentriaminen (trimerisierte SCHIFFSche Basen) (Rk. 3) sowie aus Hydroxymethyl-benzthiazolon und Arylaminen (Rk. 4)³⁾.

¹⁾ XIV. Mitteilung: H. ZINNER u. W. NIMMICH, J. prakt. Chem. [4] **14**, 139 (1961), vorstehend.

²⁾ H. ZINNER u. H. WIGERT, Chem. Ber. **94**, 2209 (1961).

³⁾ Das oben genannte N-Piperidinomethyl-benzthiazolon kann man ebenfalls nach Rk. 1', 2 und 4 mit Piperidin bzw. Piperidin-Verbindungen sowie aus Benzthiazolon und Hydroxymethyl-piperidin darstellen.



Als Arylamine werden neben Anilin *o*-, *p*- und *m*-substituierte Aniline eingesetzt. Alle ergeben beständige, gut kristallisierte und einheitliche MANNICH-Basen. Stets beteiligt sich nur ein H-Atom der Aminogruppe an der Reaktion. Prinzipiell lassen sich auch mit aromatischen Diaminen MANNICH-Basen des Benzthiazolons darstellen. Es reagieren dann beide Aminogruppen. Die erhaltenen Rohprodukte sind aber nicht analysenrein und lassen sich wegen ihrer Unlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln leider nicht durch Kristallisation reinigen. Auf die Beschreibung ihrer Darstellung ist daher im Versuchsteil verzichtet worden.

Die MANNICH-Basen des Benzthiazolons benötigen zu ihrer Bildung (nach Rk. 1) recht unterschiedliche Zeiten. Da die meisten Arylamino-methyl-benzthiazolone etwa gleiche Löslichkeit besitzen, kann man die Zeit bis zum Beginn ihres Auskristallisierens zumindest als grobes Maß für die Bildungsgeschwindigkeit ansehen, wenn man unter konstanten Temperatur- und Konzentrationsverhältnissen arbeitet⁵⁾ und eine Übersättigung der Lösung von vornherein durch Zugabe von Impfkristallen ausschaltet. Die gemessenen Reaktionszeiten sind so reproduzierbar. Wie bei den MANNICH-Basen des Benzoxazolons²⁾ ist auch bei denen des Benzthiazolons die Bildungsgeschwindigkeit einmal von der Stellung der Substituenten im Anilin und weiterhin von der Basizität des Amins abhängig. Am schnellsten reagieren Anilin und *p*-substituierte Aniline; die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt stark bei *m*- und noch mehr bei *o*-Substitution des Anilins ab. Aus Tab. 1 ist zu erkennen, daß bei gleicher Basizität *o*-substituierte Aniline wesentlich langsamer reagieren als *p*-substituierte.

Tabelle 1
Bildungsgeschwindigkeit von MANNICH-Basen in
Abhängigkeit von der Substitution im Anilin

Amin	pK _b -Wert ⁶⁾	Bildungszeit ⁵⁾
<i>p</i> -Toluidin	9,7	2,5 Minuten
<i>o</i> -Anisidin	9,7	5,0 Minuten
<i>p</i> -Chloranilin	12,0	10' Minuten
<i>o</i> -Chloranilin	12,05	4 Stunden

4) = NH soll die NH-Gruppierung in 3-Stellung des Benzthiazolons sein, Ar = Arylrest.

5) 0,005 Mol Benzthiazolon, 0,005 Mol Amin und 0,65 cm³ 35proz. Formalin in 5,0 cm³ Methanol bei 30°.

6) Die pK_b-Werte wurden aus dem „Lehrbuch der Organischen Chemie“ von L. F. FIESER und M. FIESER, 2. Aufl. 1957, S. 689 entnommen.

Bei gleicher Stellung der Substituenten reagieren nach Rk. 1 diejenigen substituierten Aniline am schnellsten, die die größte Basizität

besitzen. In Tab. 2 sind einige Beispiele für o- bzw. für p-substituierte Aniline angegeben.

Tabelle 2
Bildungsgeschwindigkeit von MANNICH-Basen in Abhängigkeit von der Basizität des Amins

Amin	pK _b -Wert ⁴⁾	Bildungszeit ⁵⁾
p-Anisidin	8,82	1 Minute
p-Toluidin	9,7	2,5 Minuten
p-Chloranilin	12,0	10 Minuten
o-Anisidin	9,7	5 Minuten
o-Chloranilin	12,05	4 Stunden

Wie schon bei den MANNICH-Basen des Benzoxazolons beschrieben²⁾, verhalten sich auch bei der Darstellung der Arylaminomethyl-benzthia-

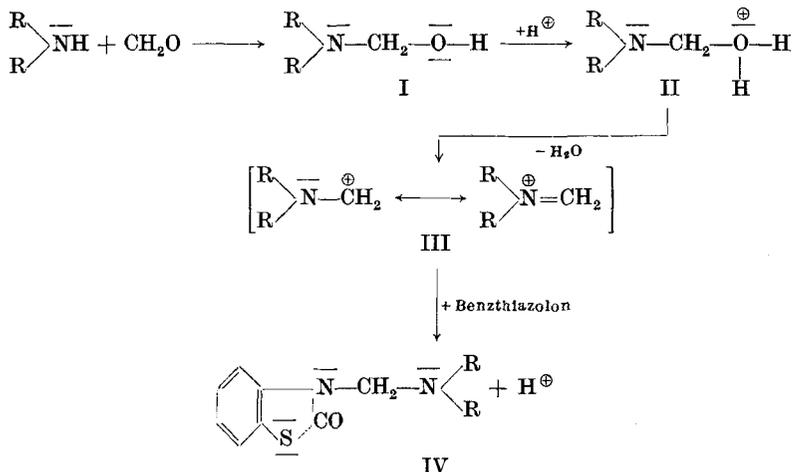
zalone m-Nitranilin und 2,4-Dichloranilin außergewöhnlich. Die Amine bilden unter den üblichen Bedingungen mit Benzthiazolon und Formalin zunächst nicht die MANNICH-Basen, sondern in sehr guter Ausbeute Methylen-bis-amine (V). Diese sehr schwer löslichen Verbindungen setzen sich mit dem Benzthiazolon im Laufe von mehreren Wochen schließlich zu MANNICH-Basen um. Die Ausbeuten sind hier wesentlich tiefer als üblich.

Das Methylen-bis-[m-nitranilin] und Methylen-bis-[2,4-dichloranilin] kristallisieren auch in kurzer Zeit beim Versetzen einer Lösung von Hydroxymethyl-benzthiazolon und m-Nitranilin bzw. 2,4-Dichloranilin aus. Das ist ein weiteres Zeichen dafür, daß der Formaldehyd im Hydroxymethyl-benzthiazolon verhältnismäßig locker gebunden ist.

Die Struktur des Piperidinomethyl- und des Morphinomethyl-benzthiazolons als N-Substitutionsprodukte des Benzthiazolons geht daraus hervor, daß sie sich durch Erhitzen mit 90proz. Essigsäure partiell zum bekannten N-Hydroxymethyl-benzthiazolon¹⁾ hydrolysieren lassen. Mit den Arylaminomethyl-benzthiazolonen gelingt diese partielle Hydrolyse nicht, sie werden nach dem Erhitzen mit Essigsäure entweder fast unverändert zurückgewonnen oder vollkommen zu Benzthiazolon abgebaut. Der Strukturbeweis für die N-Arylaminomethyl-benzthiazolone wie auch zusätzlich für das N-Piperidinomethyl- und N-Morpholinomethyl-benzthiazolon gelingt durch die Synthese aus N-Chlormethyl-benzthiazolon mit den zugehörigen Aminen in Methanol (Rk. 5).

Kürzlich wurde der Bildungsmechanismus von N-MANNICH-Basen ausführlich diskutiert²⁾. Die MANNICH-Kondensation wird als Reaktion eines Aldehyds mit zwei nucleophilen Partnern aufgefaßt, von denen derjenige zuerst mit dem Aldehyd reagiert, der das höhere nucleophile Potential aufweist. Es ist anzunehmen, daß die basischen Amine nucleo-

philer sind als die sauren Benzazolone. Unter dieser Voraussetzung würden die MANNICH-Basen aus Benzthiazolon, Formaldehyd und sekundären aliphatischen Aminen in Analogie zu den C-MANNICH-Basen ⁷⁾ nach dem folgend angegebenen Mechanismus entstehen.

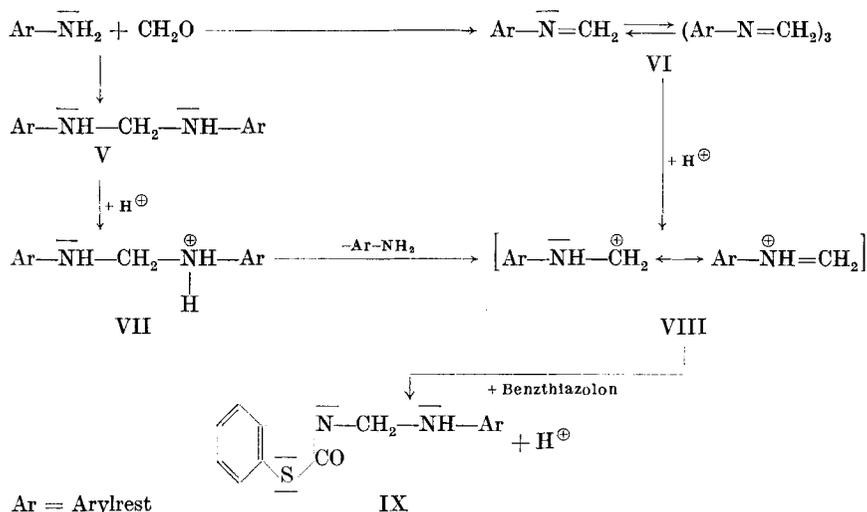


Es reagiert also primär das aliphatische Amin mit Formaldehyd unter Bildung von Hydroxymethyl-Amin (I), welches mit einem Proton das Oxonium-Ion II liefert. Das dazu notwendige Proton wird zunächst vom Benzthiazolon geliefert, es wird dann beim Übergang von III in IV wieder zur Verfügung gestellt. Das Oxonium-Ion II spaltet Wasser ab und ergibt ein mesomeriestabilisiertes Carbenium-Imonium-Ion (III). Dieses aminomethyliert nun das Benzthiazolon zur MANNICH-Base (IV), wobei ein Proton zurückgeliefert wird.

Mit primären aromatischen Aminen entstehen die MANNICH-Basen des Benzthiazolons sicher auf einem etwas anderen Wege; denn Formaldehyd bildet mit primären aromatischen Aminen allgemein nicht Hydroxymethylamine, sondern Methylen-bis-amine (V) oder SCHIFFSche Basen (VI), die mit ihrer trimerisierten Form im Gleichgewicht stehen. V und VI können daher als Primärprodukte bei der Bildung von MANNICH-Basen primärer aromatischer Amine angenommen werden. V bildet dann mit einem Proton das Ammonium-Ion VII, welches unter Abspaltung von Anilin das mesomeriefähige Carbenium-Imonium-Ion VIII liefert. Dieses kann auch direkt aus VI durch Aufnahme eines Protons entstehen. Wie beim Mechanismus für die MANNICH-Basen der sekundären aliphatischen Amine aminomethyliert schließlich das Carbenium-Imonium-

⁷⁾ H. HELLMANN u. G. OPITZ, *Angew. Chem.* **68**, 265 (1956).

Ion VIII das Benzthiazolon zum Arylaminomethyl-benzthiazolon (IX) unter Freisetzung eines Protons.



Die beiden geschilderten Mechanismen dürften immer dann ablaufen, wenn normale Bedingungen, wie man sie bei der üblichen Darstellung der MANNICH-Basen wählt, vorliegen. Verändert man die normalen Bedingungen, so sind prinzipiell auch andere Reaktionswege möglich. Das ist z. B. der Fall bei Zugabe von Natriumalkoholat, wo Carbenium-Imonium-Ionen nicht auftreten können. Der Bildungsmechanismus kann auch anormal verlaufen, wenn irgendein Reaktionsprodukt der eingesetzten Komponenten zufälligerweise schwer löslich ist und auskristallisiert. Als Beispiel wäre hier die Reaktion von Benzimidazolone mit Formaldehyd und aliphatischen Aminen zu nennen⁸⁾, wo zunächst 1-Hydroxymethyl-3-dialkylaminomethyl-benzimidazolone auskristallisieren, die sich dann weiter mit überschüssigen Aminen zu MANNICH-Basen umsetzen.

Für die oben formulierten Bildungsmechanismen der MANNICH-Basen sprechen die folgend aufgeführten, experimentellen Befunde.

a) Formaldehyd reagiert bei Zimmertemperatur mit Benzthiazolon nur sehr langsam¹⁾, mit aliphatischen Aminen aber spontan unter Bildung von Hydroxymethyl-aminen (I) und mit primären aromatischen Aminen unter Bildung von Methylen-bis-aminen.

b) Hydroxymethyl-benzthiazolon gibt in Lösung seinen Formaldehyd sehr leicht an Nitranilin und Dichloranilin ab, dabei entstehen Methylen-bis-amine.

⁸⁾ H. ZINNER u. B. SPANGENBERG, Chem. Ber. **91**, 1432 (1958).

c) Benzthiazolon reagiert mit vorgebildeten Methyl-bis-aminen (nach Rk. 2) schneller als mit Formaldehyd und Aminen (Rk. 1). Die Bildung der MANNICH-Basen aus Hydroxymethyl-benzthiazolon und Amin (nach Rk. 4) benötigt ebenfalls längere Zeit.

d) Bei Gegenwart von Natriumalkoholat (Rk. 1') bilden sich manche MANNICH-Basen überhaupt nicht, manche erst nach mehreren Wochen mit nur geringer Ausbeute.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der MANNICH-Basen

Rk. 1: Eine Lösung von 1,51 g (0,01 Mol) Benzthiazolon in 10 cm³ Methanol wird mit 1,3 cm³ 35proz. Formalin und 0,011 Mol einesamins versetzt. Man schüttelt um, läßt bei 20° stehen, bis kein Rohprodukt mehr auskristallisiert, saugt ab, wäscht mit kaltem Methanol, trocknet und kristallisiert um.

Rk. 1': Die Reaktion wird wie zuvor, jedoch bei Gegenwart von 0,01 Mol Natriummethylat durchgeführt; man läßt mehrere Wochen stehen, verdünnt mit 10 cm³ Wasser und arbeitet wie zuvor auf.

Rk. 2: Man versetzt eine Lösung von 1,51 g Benzthiazolon in 10 cm³ Methanol mit 0,01 Mol eines Methyl-bis-amins und arbeitet auf, wie unter 1. angegeben.

Rk. 3: Eine Lösung von 1,51 g Benzthiazolon wird mit 0,0033 Mol eines 1,3,5-Triaryl-trimethylentriamins versetzt und stehengelassen, bis die Reaktion beendet ist. Man arbeitet wie üblich auf.

Rk. 4: Man löst 1,81 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-benzthiazolon¹⁾ bei 30° in 10 cm³ Methanol, kühlt auf 20° ab, gibt 0,011 Mol einesamins hinzu und arbeitet nach beendeter Reaktion wie üblich auf.

Rk. 5: Man gibt zu einer Aufschlammung von 2,00 g (0,01 Mol) feingepulvertem N-Chlormethyl-benzthiazolon¹⁾ in 10 cm³ Methanol 0,02 Mol einesamins, erwärmt in einem Wasserbad unter Umschütteln auf 30–35°, bis sich alles gelöst hat, läßt dann bei 20° zur Kristallisation stehen und arbeitet auf.

N-[Piperidinomethyl]-benzthiazolon⁹⁾: Das Rohprodukt kristallisiert in Prismen aus, die bereits analysenrein sind. Beim Umkristallisieren wird keine weitere Reinigung erreicht, Schmp. 92–94°, Ausbeute nach Rk. 1 93%, Rk. 1' 54%, Rk. 2 97%, Rk. 4 92%, Rk. 5¹⁰⁾ 53% d. Th. Beim Umsatz von 1,15 g (0,01 Mol) N-Hydroxymethyl-piperidin mit 1,51 g Benzthiazolon beträgt die Ausbeute 85% d. Th.

⁹⁾ Alle Reaktionen werden hier in 3,5 cm³ Methanol durchgeführt, Benzthiazolon wird nicht in Lösung, sondern als Aufschlammung zur Reaktion gebracht.

¹⁰⁾ Nach dem Erwärmen von N-Chlormethyl-benzthiazolon und Benzthiazolon in Methanol kristallisiert als Nebenprodukt zunächst Bis-benzthiazolonyl(3)-methan¹⁾ (0,04 g) aus, das man abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert dann die MANNICH-Base.

$C_{13}H_{16}N_2OS$ (248,4) ber.: C 62,88; H 6,50; N 11,28;
gef.: C 63,03; H 6,79; N 11,28.

N-[Morpholinomethyl]-benzthiazolon¹¹⁾: Prismen aus Petroläther, Schmp. 85–87°, Ausbeute nach Rk. 1 78%, Rk. 4 81%, Rk. 5 58% d. Th.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3) ber.: C 57,58; H 5,64; N 11,19;
gef.: C 57,39; H 5,56; N 11,01.

N-Anilinomethyl-benzthiazolon: Nadeln aus Essigester, Schmp. 160,5–161°, Ausbeute nach Rk. 1 84%, Rk. 1' 30%, Rk. 2 86%, Rk. 3 74%, Rk. 4 82%, Rk. 5 32% d. Th.

$C_{14}H_{12}N_2OS$ (256,3) ber.: C 65,60; H 4,72; N 10,93;
gef.: C 65,83; H 4,93; N 11,15.

N-[o-Toluidinomethyl]-benzthiazolon: Nadeln aus Äthanol, Schmp. 112°, Ausbeute nach Rk. 1 84%, Rk. 4 78% d. Th.

$C_{15}H_{14}N_2OS$ (270,4) ber.: C 66,64; H 5,22; N 10,36;
gef.: C 66,36; H 5,42; N 10,07.

N-[p-Toluidinomethyl]-benzthiazolon: Prismen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 127–128°, Ausbeute nach Rk. 1 82%, Rk. 2 83%, Rk. 3 59%, Rk. 4 79%, Rk. 5 47% d. Th.

$C_{15}H_{14}N_2OS$ (270,4) ber.: C 66,64; H 5,22; N 10,36;
gef.: C 66,88; H 5,37; N 10,47.

N-[2,3-Dimethylanilinomethyl]-benzthiazolon: Nadelchen aus Essigester, Schmp. 113–114°, Ausbeute nach Rk. 1 73%, Rk. 4 67% d. Th.

$C_{16}H_{16}N_2OS$ (284,4) ber.: C 67,58; H 5,67; N 9,85;
gef.: C 67,72; H 5,44; N 9,83.

N-[2,5-Dimethylanilinomethyl]-benzthiazolon: Nadeln aus Äthanol, Schmp. 130–131°, Ausbeute nach Rk. 1 74%, Rk. 4 69% d. Th.

$C_{16}H_{16}N_2OS$ (284,4) ber.: C 67,58; H 5,67; N 9,85;
gef.: C 67,42; H 5,82; N 9,79.

N-[3,5-Dimethylanilinomethyl]-benzthiazolon: Nadeln aus Äthanol, Schmp. 116–117°, Ausbeute nach Rk. 1 81%, Rk. 4 76% d. Th.

$C_{16}H_{16}N_2OS$ (284,4) ber.: C 67,58; H 5,67; N 9,85;
gef.: C 67,53; H 5,98; N 9,70.

N-[o-Anisidinomethyl]-benzthiazolon: Prismen aus Essigester, Schmp. 164 bis 165°, Ausbeute nach Rk. 1 83%, Rk. 1' 31%, Rk. 2 83%, Rk. 4 85%, Rk. 5 52% d. Th.

$C_{15}H_{14}N_2O_2S$ (286,4) ber.: C 62,92; H 4,93; N 9,78;
gef.: C 62,97; H 4,96; N 9,71.

N-[p-Anisidinomethyl]-benzthiazolon: Prismen aus Essigester, Schmp. 141 bis 143°, Ausbeute nach Rk. 1 79%, Rk. 1' 16%, Rk. 2 81%, Rk. 4 76%, Rk. 5 57% d. Th.

$C_{15}H_{14}N_2O_2S$ (286,4) ber.: C 62,92; H 4,93; N 9,78;
gef.: C 63,07; H 5,22; N 9,82.

¹¹⁾ Das Rohprodukt kristallisiert hier erst beim Stehenlassen im Eisschrank aus.

N-[p-Phenetidinomethyl]-benzthiazolon: Nadeln aus Essigester, Schmp. 121—122°, Ausbeute nach Rk. 1 83%, Rk. 4 78% d. Th.

$C_{16}H_{16}N_2O_2S$ (300,4) ber.: C 63,98; H 5,37; N 9,33;
gef.: C 63,97; H 5,51; N 9,27.

N-[o-Chloranilinomethyl]-benzthiazolon: Nadelchen aus Essigester, Schmp. 141—142°, Ausbeute nach Rk. 1 63%, Rk. 2 57%, Rk. 4 61% d. Th.

$C_{14}H_{11}ClN_2OS$ (290,8) ber.: C 57,83; H 3,81; N 9,63;
gef.: C 58,05; H 3,81; N 9,52.

N-[m-Chloranilinomethyl]-benzthiazolon: Nadelchen aus Essigester/Petroläther, Schmp. 143—144°, Ausbeute nach Rk. 1 71%, Rk. 4 69% d. Th.

$C_{14}H_{11}ClN_2OS$ (290,8) ber.: C 57,83; H 3,81; N 9,63;
gef.: C 57,76; H 3,98; N 9,40.

N-[p-Chloranilinomethyl]-benzthiazolon: Blättchen aus Benzol/Petroläther, Schmp. 170,5—171,5°, Ausbeute nach Rk. 1 82%, Rk. 4 78% d. Th.

$C_{14}H_{11}ClN_2OS$ (290,8) ber.: C 57,83; H 3,81; N 9,63;
gef.: C 58,10; H 3,63; N 9,68.

N-[2,4-Dichloranilinomethyl]-benzthiazolon: Nach Rk. 1 fällt in wenigen Minuten zunächst Methylen-bis-[2,4-dichloranilin] aus, das sich jedoch im Laufe eines Tages wieder auflöst. Nach 4 Wochen wird das Rohprodukt abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 167—168°, Ausbeute 58%, nach Rk. 4 51% d. Th.

$C_{14}H_{10}Cl_2N_2OS$ (325,2) ber.: C 51,70; H 3,10; N 8,61;
gef.: C 51,40; H 3,37; N 8,76.

N-[p-Bromanilinomethyl]-benzthiazolon: Nadeln aus Essigester, Schmp. 177—178°, Ausbeute nach Rk. 1 81%, Rk. 4 67% d. Th.

$C_{14}H_{11}BrN_2OS$ (335,2) ber.: C 50,16; H 3,31; N 8,36;
gef.: C 49,91; H 3,31; N 8,31.

N-[p-Acetamino-anilinomethyl]-benzthiazolon: Blättchen aus Äthanol, Schmp. 187—188°, Ausbeute nach Rk. 1 78% d. Th.

$C_{16}H_{15}N_3O_2S$ (313,4) ber.: C 61,32; H 4,82; N 13,41;
gef.: C 61,06; H 5,04; N 13,20.

N-[p-Dimethylamino-anilinomethyl]-benzthiazolon: Prismen aus Äthanol, Schmp. 113—114°, Ausbeute nach Rk. 1 69% d. Th.

$C_{16}H_{17}N_3OS$ (299,4) ber.: C 64,19; H 5,72; N 14,04;
gef.: C 64,35; H 5,55; N 13,95.

N-[m-Nitranilinomethyl]-benzthiazolon: Nach Rk. 1 kristallisiert zunächst Methylen-bis-[m-nitranilin] aus. Dieses setzt sich dann im Laufe von zwei Monaten zur MANNICH-Base um. Nadelchen aus Essigester, Schmp. 182—183°, Ausbeute 31% d. Th.

$C_{14}H_{11}N_3O_3S$ (301,3) ber.: C 55,80; H 3,68; N 13,95;
gef.: C 55,73; H 3,98; N 13,85.

Rostock, Institut für Organische Chemie und Institut für Medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 2. Februar 1961.