

Benzazole. XVII<sup>1)</sup>

## **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-Hexahydrobenzoxazolthion<sup>2)</sup> 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 Morpholinomethyl-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-, Morpholinomethyl- 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.

---

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

<sup>2)</sup> 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 Benzoxazolons<sup>3)</sup> und des Benzthiazolons<sup>4)</sup> auch aus HHBT und Methylene-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 Benzoxazolons<sup>3)</sup> und des Benzthiazolons<sup>4)</sup> 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 Hydrolyse<sup>4)</sup> zum bekannten N-Hydroxymethyl-HHBT<sup>1)</sup> 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-HHBT<sup>1)</sup> 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 betragen 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 Aufschlammung von 1,57 g (0,01 Mol) HHBT in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit 0,011 Mol eines Amins und 1,3 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und arbeitet wie zuvor auf.

<sup>3)</sup> H. ZINNER u. H. WIGERT, Chem. Ber. **94**, 2209 (1961).

<sup>4)</sup> 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-HHBT<sup>1</sup>) und 0,011 Mol eines Amins, wie unter Rk. 1 angegeben, durchgeführt.

Rk. 4: Eine Lösung von 0,02 Mol eines Amins in 10 cm<sup>3</sup> Methanol wird mit 2,05 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-HHBT<sup>1</sup>) versetzt. Unter Erwärmen tritt Lösung ein. Man fügt 2 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu, läßt auskristallisieren und arbeitet wie üblich auf.

Darstellung der N-[Acetyl-arylaminomethyl]-hexahydrobenzoxazolthione: Man versetzt eine Lösung von 0,01 Mol einer MANNICH-Base in 20 cm<sup>3</sup> Pyridin bei -5° tropfenweise mit 0,86 g (0,011 Mol) Acetylchlorid, läßt 2 Stunden bei 20° stehen, gießt in 50 cm<sup>3</sup> 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.

$C_{13}H_{22}N_2OS$  (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.

$C_{12}H_{20}N_2O_2S$  (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.

$C_{12}H_{22}N_2OS$  (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.

$C_{14}H_{18}N_2OS$  (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

$C_{16}H_{20}N_2O_2S$  (304,4) ber.: C 63,13; H 6,62; N 9,20;  
gef.: C 63,30; H 6,50; N 9,09.

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

$C_{15}H_{20}N_2OS$  (276,4) ber.: C 65,18; H 7,30; N 10,14;  
gef.: C 65,45; H 7,24; N 10,45.

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

$C_{15}H_{20}N_2OS$  (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.

$C_{17}H_{22}N_2O_2S$  (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.

$C_{16}H_{22}N_2OS$  (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 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1,52 g (0,011 Mol) m-Nitranilin und 1,3 cm<sup>3</sup> 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.