

351. Rudolf Weidenhagen und Hans Wegner: Über die Synthese des Tetrahydro-benzimidazols (4.5-Cyclotetramethylen-imidazols) und seiner Derivate (VI. Mitteil. über Imidazole*).

[Aus d. Biochem. Abteil. d. Instituts für Zuckerindustrie, Landwirtschaftl. Fakultät d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 9. September 1938.)

Für die Darstellung von Benzimidazolen stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, die den Grundkörper und seine Derivate leicht zugänglich gemacht haben¹⁾. Trotz eines großen Versuchsmaterials sind aber, mit Ausnahme von einigen Zwischenprodukten für Farbstoffe, keine Substanzen von bemerkenswerten Eigenschaften in dieser Verbindungsklasse aufgefunden worden, was um so auffallender ist, als auf Grund der Atomgruppierung physiologische Wirkungen gewisser Derivate durchaus zu erwarten waren. Eine Erklärung für diese allgemeine Unwirksamkeit liegt vielleicht in dem sauren Charakter des Benzimidazols.

Im Hinblick auf die Tatsache, daß partiell hydrierten kondensierten Ringsystemen häufig spezifische Eigenschaften innewohnen, schien es reizvoll, die Synthese von *Bz*-Tetrahydrobenzimidazolen zu versuchen, deren Konstitution gleichzeitig eine Verstärkung der basischen Eigenschaften erwarten ließ.

Auf dem Wege der direkten Addition von Wasserstoff läßt sich Benzimidazol allerdings nicht hydrieren. Bereits Bamberger und Lorenzen²⁾ stellten fest, daß sich Dimethylbenzimidazol gegen Jodwasserstoff und Phosphor bei 300° völlig beständig erweist. In neuerer Zeit haben Waser und Gratsos³⁾ Versuche zur katalytischen Hydrierung von Imidazolderivaten unternommen; auch hier zeigte Benzimidazol keine Wasserstoffaufnahme. Da jedoch die Hydrierungsbedingungen der letztgenannten Autoren nur sehr milde waren (Schüttelente), versuchten wir selbst noch einmal die Hydrierung des Benzimidazols im Autoklaven bei hohem Druck und hoher Temperatur, aber ebenfalls erfolglos (Vers. 1c). In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß von Einhorn und Bull⁴⁾ aus *o*-Diamino-cyclohexan und Benzaldehyd ein 1-Benzyl-2-phenyl-hexahydrobenzimidazol dargestellt worden ist, das allerdings wegen einer fehlenden Doppelbindung keine reine Imidazolstruktur mehr aufweist und daher besser als Imidazolin betrachtet werden muß.

Es gelang uns nun auf einem anderen Wege, zu tetrahydrierten Benzimidazolen zu kommen. Bereits in der IV. Mitteil. über Imidazole⁵⁾ war die Darstellung von Imidazolen aus Acyloinen beschrieben worden. Diese geben

*) V. Mitteil.: B. 70, 2309 [1937]. Wir sehen uns veranlaßt, an dieser Stelle folgendes nachzutragen: Das in der V. Mitteil. von uns beschriebene Imidazolcarbonsäure-(4 bzw. 5)-monomethylamid ist, wie wir durch Zufall fanden, bereits von Kon u. Funk (Chemie d. Zelle u. Gewebe 13, 39 [1926]) auf dem gleichen Wege über den Ester dargestellt worden. Aus dem Chem. Centralblatt war diese Tatsache nicht zu entnehmen, da dort (C. 1926 II, 1059) nur die Arbeit, nicht aber die neu dargestellten Verbindungen referiert und demgemäß weder im Sach- noch im Formelregister verzeichnet sind. — Das von Kon u. Funk ebenda beschriebene Imidazolcarbonsäure-(4 bzw. 5)-amid ist, wohl aus dem gleichen Grunde, noch einmal von Balaban (Journ. chem. Soc. London 1932, 2423) synthetisiert worden.

1) vergl. dazu Weidenhagen, B. 69, 2263 [1936].

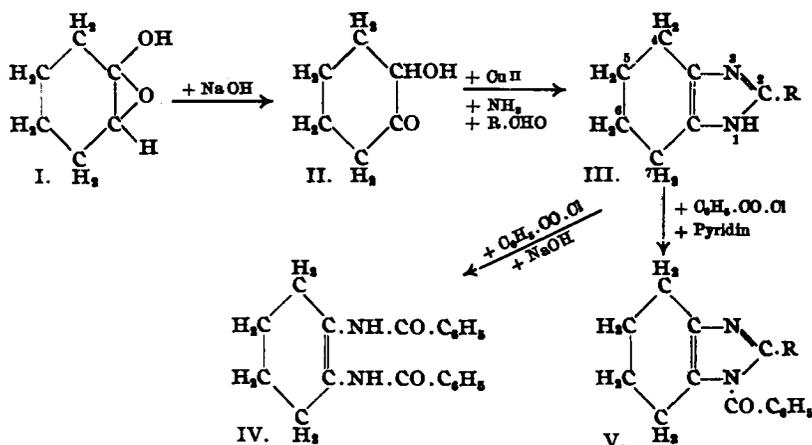
2) A. 273, 277 [1893].

3) Helv. chim. Acta 11, 944 [1928].

4) A. 295, 209 [1897].

5) B. 70, 570 [1937].

— genau wie 1.2-Oxy-oxo-Verbindungen mit primärer Hydroxylgruppe — bei Gegenwart von natronlaugehaltiger ammoniakalischer Kupferlösung und eines Aldehydes den heterocyclischen Ringschluß. Überraschenderweise reagieren nun auch ringgeschlossene 1.2-Oxyketone vom Typus des Cyclohexanolons (II) im gleichen Sinne und liefern dabei die gesuchten Tetrahydrobenzimidazole (III).



Wir berichten zunächst über die aus Cyclohexanolon⁶⁾ selbst und 4-Methyl-cyclohexanolon-(1.2) unter Benutzung verschiedener Aldehyde dargestellten Imidazole, da diese Ausgangsmaterialien verhältnismäßig leicht zugänglich sind. Die Darstellung der Oxyketone erfolgt aus den Ketonen durch Chlorieren und Verseifung des entstandenen α -Chlor-ketons mit Alkali⁶⁾. Bereits bei der Synthese von Imidazolen aus Acyloinen wurde festgestellt, daß für die Imidazolbildung die Gegenwart von etwas Natronlauge nötig ist, weil die Ausgangskörper wegen ihrer Äthylenoxyd-Struktur nicht reagieren und erst durch stärkeres Alkali in die allein reaktionsfähige Oxyketon-Form umgewandelt werden müssen.

Die gleichen strukturellen Verhältnisse liegen nun beim Cyclohexanolon vor (I), worauf M. Bergmann und M. Gierth⁷⁾ auf Grund ihrer Untersuchungen hingewiesen haben. Cyclohexanolon (II), das als inneres Acyloin des Adipinaldehyds aufgefaßt werden kann, wird aus diesem Grunde in der Literatur gelegentlich als Adipoin bezeichnet⁸⁾. Vermutlich ist der Äthylenoxyd-Ring (I) hier nicht mehr so stabil wie in den offenen Acyloinen, denn die Umsetzung zum Kupfersalz des Imidazols vollzieht sich auch ohne Gegenwart von Alkali; allerdings sind die Reaktionszeiten dann sehr viel länger und die erhaltenen Kupfersalze bedeutend unreiner. Wir haben daher stets bei Gegenwart von Natronlauge gearbeitet.

Aus den Kupfersalzen wurden in üblicher Weise durch Suspendieren in Alkohol und Einleiten von Schwefelwasserstoff in der Hitze die freien Imidazolbasen abgeschieden, welche das die Imidazolgruppe kennzeichnende gute Krystallisationsvermögen zeigten.

⁶⁾ Koetz u. Mitarb., A. 400, 62 [1913].

⁷⁾ A. 448, 48 [1926].

⁸⁾ Moeys u. Schoorl, Pharmac. Weekbl. 71, 1026 [1934] (C. 1934 II, 3756).

Die folgende Tafel gibt eine Gegenüberstellung der Schmelzpunkte der nicht hydrierten und der hydrierten Verbindungen; mit Ausnahme des Grundkörpers der Reihe hat die Hydrierung auffallenderweise die Schmelzpunkte erhöht.

	Benzimidazol ¹⁾	Tetrahydro-benzimidazol
unsubstituiert	170°	150° (Vers. 1)
2-Methyl-	176°	222° („ 2)
2-Äthyl-	175°	197° („ 3)
2- <i>n</i> -Propyl-	159°	186° („ 4)
2-Isopropyl-	228°	241° („ 5)
2-Isobutyl-	187°	206° („ 6)
2-Hexyl-	138°	158° („ 7)
2-Phenyl-	290°	291° („ 8)
2-Furyl-	286°	290—300° („ 9)
2-Anisyl-	230°	238° („ 10)

Weiterhin ist die starke Basizität der neuen Verbindungen bemerkenswert. Während Benzimidazol schwach saure Eigenschaften besitzt, und bei den nicht kondensierten Imidazolen die saure Natur des Imid-Wasserstoffs noch soweit ausgeprägt ist, daß sie sich in Natronlauge lösen, lassen sich im Gegensatz dazu die Tetrahydrobenzimidazole aus ihren wäßrigen Lösungen, welche Lackmuspapier stark bläuen, ohne weiteres durch Zusatz von Natronlauge „aussalzen“. Sie sind alle gut sublimierbar und mit Wasserdämpfen etwas flüchtig. Das in 2-Stellung unsubstituierte Tetrahydrobenzimidazol (III, R=H) gibt mit Diazoniumverbindungen Kupplung, während Benzimidazol bekanntlich nicht kuppelt. Nach diesem ganzen Verhalten dürften daher die neuen Tetrahydrobenzimidazole besser als 4.5-Cyclotetramethylenimidazole bezeichnet werden, zumal die Abbaureaktionen des einfachsten Vertreters der Reihe diese Auffassung weiter stützen. Aus didaktischen Gründen ist im folgenden Abschnitt jedoch die Bezeichnung als Tetrahydrobenzimidazol beibehalten worden.

Die Oxydation des Tetrahydrobenzimidazols mit Kaliumpermanganat führt zur völligen Zerstörung des Moleküls: weder Adipinsäure noch Imidazoldicarbonsäure-(4.5) konnte nachgewiesen werden, trotz milder Versuchsbedingungen (Vers. 1e). Aus Benzimidazol entsteht bekanntlich bei dieser Oxydation, in allerdings sehr geringer Ausbeute, Imidazoldicarbonsäure⁹⁾.

Die Einwirkung von Benzoylchlorid und Natronlauge auf Tetrahydrobenzimidazol führt zum Dibenzoyl-*o*-diamino-cyclohexen (V) (Vers. 1b). Dieser Abbau, der als Bambergersche Reaktion¹⁰⁾ von allgemeiner Gültigkeit in der Imidazolchemie ist, verlief im vorliegenden Fall nur mit schlechter Ausbeute, so daß der Versuch, durch katalytische Hydrierung des erhaltenen Produkts zu dem von Einhorn und Bull⁴⁾ auf anderem Wege dargestellten gesättigten Dibenzoyl-*o*-diamino-cyclohexan zu gelangen, nicht durchgeführt werden konnte. Die Einwirkung von Benzoylchlorid auf Tetrahydrobenzimidazol in Pyridin ergab dagegen in glatter Reaktion das 1-*N*-Benzoyl-tetrahydrobenzimidazol (IV) (Vers. 1a).

⁹⁾ Bamberger u. Berlé, A. 273, 338 [1893].

¹⁰⁾ Dieselben, ebenda S.346.

Um den Übergang vom Tetrahydrobenzimidazol zum Benzimidazol zu vollziehen, versuchten wir die Dehydrierung der Tetrahydro-Verbindung mittels Palladium-Mohrs (Vers. 1d). Die Reaktion verlief jedoch nicht in der gewünschten Richtung und ergab kein Benzimidazol, sondern ein verhältnismäßig hochmolekulares, gut krystallisierendes und sublimierbares Produkt, um dessen Konstitutionsaufklärung wir noch bemüht sind. Die Eigenschaften und die Analyse des erhaltenen Körpers lassen darauf schließen, daß ein dehydrierendes Verbacken von 2 Molekülen Tetrahydrobenzimidazol stattgefunden hat.

Da es interessant erschien, den Einfluß der Substitution im hydrierten Ring zu untersuchen, stellten wir, ausgehend vom 4-Methyl-cyclohexanonol-(1.2), auch einige Vertreter der Reihe des 5-Methyl-tetrahydrobenzimidazols dar (Vers. 11—14). In ihren Eigenschaften schließen diese sich den vorbeschriebenen Körpern völlig an. Auffallenderweise gaben sie keine krystallisierten Pikrate. Mit Ausnahme des 2.5-Dimethyl-Derivates liegen die Schmelzpunkte der hydrierten Verbindungen wieder höher als die der nicht hydrierten:

	5-Methyl-benzimidazol ¹¹⁾	5-Methyl-tetrahydrobenzimidazol
unsubstituiert	114°	118°
2-Methyl-.....	203°	184°
2-Äthyl-.....	166°	205°
2-n-Propyl-.....	157°	184°

Eine weitere Substitutionsmöglichkeit liegt bei den Tetrahydrobenzimidazolen in der Kondensationsfähigkeit der dem Imidazolring benachbarten Methylengruppen; eine beim Cyclohexanon wohlbekannte Reaktion. Die vielfältigen Möglichkeiten, die diese Kondensierbarkeit bietet, haben wir bisher nur am Beispiel des Phthalsäureanhydrids durch die Phthalon-Bildung grundlegend erprobt und gedenken, später im Zusammenhang darüber zu berichten.

Auch sonst soll die Arbeit in verschiedenen Richtungen fortgesetzt werden.

Für wertvolle Hilfe bei Ausführung der Versuche haben wir Frä. Dora Wischnewsky zu danken. Der Justus-Liebig-Gesellschaft sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit durch Gewährung eines Stipendiums zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

1.2-Cyclohexanonol⁶⁾.

Als Ausgangsmaterial diente das käufliche Cyclohexanon, das in wäßriger Emulsion bei Gegenwart von Calciumcarbonat chloriert wurde. Die Umsetzung zum Oxyketon erfolgte durch Schütteln mit konz. Kaliumcarbonatlösung. Das erhaltene feste rohe Oxyketon wurde wegen der damit verbundenen Verluste nicht aus Alkohol umkrystallisiert, sondern der Vakuumdestillation unterworfen⁷⁾. Diese verlief insofern anomal, als sich das feste Cyclohexanonol verflüchtigte, ohne vorher sichtbar zu schmelzen; das anfangs flüssige Destillat erstarrte alsbald zu einer Krystallmasse. Diese Erscheinung ist, wie M. Bergmann und M. Gierth⁷⁾ fanden, auf die besondere Äthylenoxyd-Struktur (I) des freien Oxyketons zurückzuführen: In der offenen Oxyketo-Form (II) ist die Verbindung eine im Vak. leicht destillierbare Flüssigkeit; unter Umlagerung erstarrt jedoch das Oxyketon bei gewöhnlicher Temperatur alsbald und besitzt dann einen wechselnden Schmelzpunkt von etwa 130°. Der Siedepunkt der Verbindung (Sdp.₁₃ 83—86°) liegt also scheinbar unterhalb ihres Schmelzpunktes.

¹¹⁾ Beilstein, 4. Aufl. Hauptwerk, Bd. XXIII, S. 151, 159, 169 u. 171.

1) Tetrahydrobenzimidazol.

Zu der Lösung von 1.14 g Cyclohexanolon ($\frac{1}{100}$ Mol) in 25 ccm Alkohol gab man nach dem Verdünnen mit 25 ccm Wasser die Lösung von 4 g Kupferacetat und 1.5 ccm Formalin in 40 ccm konz. Ammoniak (25-proz.), und erhitzte nach Zusatz von 1.5 ccm konz. Natronlauge auf dem Wasserbade zum Sieden. Die Abscheidung des Kupfersalzes war nach etwa 15 Min. beendet. Man ließ dann abkühlen, saugte ab und wusch mit Wasser und Alkohol. Ausbeute 1 g grünlichweißes Kupfersalz des Tetrahydrobenzimidazols.

Zur Isolierung der freien Base suspendierte man das Kupfersalz in etwa 25 ccm 25-proz. Alkohol und zerlegte es in der Hitze mit Schwefelwasserstoff. Das Filtrat vom Kupfersulfid-Niederschlag wurde auf dem Wasserbad eingengt, bis sich die freie Base in Öltröpfchen abzuscheiden begann; man kühlte dann ab und impfte an, wobei das Tetrahydrobenzimidazol krystallin erstarrte. Mehrmals aus wenig Wasser umkrystallisiert, bildet die reine Base farblose Prismen vom Schmp. 149—150°, deren wäßrige Lösung Lackmuspapier stark bläut. Ausb. 0.65 g (53% d. Th.).

4.716 mg Sbst.: 11.910 mg CO₂, 3.500 mg H₂O. — 2.439 mg Sbst.: 0.481 ccm N (21.5°, 765 mm).

C₇H₁₀N₂ (122.09). Ber. C 68.80, H 8.25, N 22.95. Gef. C 68.88, H 8.30, N 23.01.

Das Pikrat wurde aus Wasser gefällt und aus Wasser umkrystallisiert. Sehr lange feine Prismen vom Schmp. 189—190°, vorher schwach gesintert.

1.958 mg Sbst.: 0.337 ccm N (22°, 759 mm).

C₁₃H₁₃O₇N₅ (351.14). Ber. N 19.95. Gef. N 19.89.

1a) 1-*N*-Benzoyl-tetrahydrobenzimidazol.

0.6 g Tetrahydrobenzimidazol ($\frac{1}{200}$ Mol) wurden in 10 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst, unter Eiskühlung langsam mit 1.8 g Benzoylchlorid versetzt und zur Vervollständigung der Umsetzung 3 Stdn. stehen gelassen. Beim Eingießen in Eiswasser schied sich das Reaktionsprodukt in anfangs öligem Form aus, erstarrte aber nach einiger Zeit krystallin. Rohausbeute 1.1 g (100% d. Th.). Durch 2-maliges Umkrystallisieren aus 50-proz. Alkohol wird das *N*-Benzoyl-tetrahydrobenzimidazol völlig rein erhalten und bildet dann farblose Blättchen vom Schmp. 131—132°.

Beweisend für die *N*-Benzoylierung ist die Tatsache, daß die Verbindung nicht mehr kuppelt. Durch kurzes Erhitzen mit verd. Sodalösung wird jedoch unter Abspaltung des Benzoylrestes die Kupplungsfähigkeit der Base wieder hergestellt.

5.408 mg Sbst.: 14.750 mg CO₂, 3.030 mg H₂O. — 2.186 mg Sbst.: 0.237 ccm N (23.5°, 763 mm).

C₁₄H₁₄ON₂ (226.13). Ber. C 74.29, H 6.24, N 12.39. Gef. C 74.38, H 6.27, N 12.53.

1b) Abbau des Tetrahydrobenzimidazols zum *N*-Dibenzoyl-diamino-cyclohexen (Bambergersche Reaktion)¹⁰.

1.2 g Tetrahydrobenzimidazol ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden in 250 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln tropfenweise abwechselnd mit 10-proz. Natronlauge (insges. 12 ccm) und Benzoylchlorid (insges. 5 ccm) versetzt. Es schied sich hierbei ein anfangs öliges Produkt aus, das nach mehrstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur schmierig

krystalline Beschaffenheit annahm. Die überstehende Lösung wurde abgegossen, der Rückstand kurz mit Wasser gewaschen und in 50-proz. Alkohol unter Erwärmen aufgenommen, wobei der größte, aus Benzoesäure bestehende Teil in Lösung ging. Es blieben nur 0.17 g *N*-Dibenzoyl-diamino-cyclohexen zurück. Aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 266—267°. Die Verbindung kuppelt nicht und ist in Natriumbicarbonat- und Natriumcarbonat-Lösung vollkommen unlöslich.

3.825 mg Sbst.: 10.420 mg CO₂, 2.180 mg H₂O. — 2.007 mg Sbst.: 0.149 ccm N (22.5°, 762 mm).

C₂₀H₂₀O₂N₂ (320.17). Ber. C 74.96, H 6.30, N 8.75. Gef. C 74.30, H 6.38, N 8.59.

1c) Versuch zur katalyt. Hydrierung des Benzimidazols.

11.8 g Benzimidazol¹²⁾ ($1/100$ Mol) wurden in 1 l Wasser gelöst, mit 7 g Katalysator (Nickel auf Kieselgur, mit Molybdän aktiviert) versetzt und im Rührautoklaven mit Wasserstoff auf 50 atü gedrückt. Das Ganze wurde 4 Stdn. auf etwa 180° erhitzt, wobei der Gesamtdruck auf 90 atü stieg. Nach dem Abkühlen war keine Druckabnahme zu bemerken, und der Autoklaveninhalt zeigte keine alkalische Reaktion. Das Ausgangsmaterial konnte vielmehr unverändert wiedergewonnen werden.

1d) Versuch zur Dehydrierung des Tetrahydrobenzimidazols mit Palladium-Mohr.

0.5 g Tetrahydrobenzimidazol wurden mit 0.5 g Palladium-Mohr innig vermischt und in zugeschmolzener evakuierter Ampulle¹³⁾ im Luftbad 5 Stdn. auf etwa 280° erhitzt. Die erkaltete Ampulle wies beim Öffnen starken Überdruck auf. An flüchtigen Reaktionsprodukten konnten Di- und Trialkylamine nachgewiesen werden. Das locker verbackene gelbliche Reaktionsgemisch wurde zunächst mehrfach mit Wasser ausgekocht, um unveränderte Ausgangsbasis und etwa gebildetes Benzimidazol abzutrennen. Beim Einengen der wäbr. Lösung auf dem Wasserbad schied sich Tetrahydrobenzimidazol in öliger Form ab (charakteristische Kupplung). Das Filtrat wurde zur Abscheidung der letzten gelösten Anteile von Tetrahydrobenzimidazol mit Natronlauge versetzt; im Filtrat hiervon konnte jedoch kein Benzimidazol nachgewiesen werden.

Der wasserunlösliche gelbliche Anteil des Dehydrierungsproduktes war leicht löslich in verd. Salzsäure und wurde so vom Palladium abgetrennt. Die heiße salzsaure Lösung zeigte schwachen Indolgeruch. Durch Zusatz von verd. Sodalösung wurde das Produkt in gelblich mikrokristalliner Form wieder ausgefällt (0.2 g). Nach nochmaliger Reinigung auf die gleiche Weise ließ sich die Verbindung zum Schluß aus wäbr. Pyridin in farblosen Nadelchen erhalten. Diese besaßen keinen Schmelzpunkt, begannen vielmehr oberhalb 300° langsam zu sublimieren unter fortschreitender Dunkelfärbung und Zersetzung des Rückstandes. Beim raschen Erhitzen im Glasrohr gelang es, das Produkt fast vollständig in langen, farblosen Nadeln zu sublimieren.

Die Elementaranalyse stimmt auf eine Verbindung der Bruttoformel (C₇H₈N₂)_x bzw. (C₇H₈N₂)_x, die sich von der Ausgangsbasis durch das Fehlen von 2 bzw. 4 Wasserstoffatomen unterscheidet.

4.957 mg Sbst.: 12.665 mg CO₂, 3.150 mg H₂O. — 2.507 mg Sbst.: 0.495 ccm N (21.5°, 758 mm).

C₁₄H₁₈N₄ (242.17). Ber. C 69.37, H 7.49, N 23.14.

C₁₄H₁₆N₄ (240.16). Ber. C 69.95, H 6.72, N 23.32.

Gef. „ 69.68, „ 7.11, „ 22.83.

¹²⁾ Wundt, B. 11, 826 [1878].

¹³⁾ Es ist notwendig, die Umsetzung im geschlossenen Gefäß vorzunehmen, weil die Base sonst sublimiert.

1e) Oxydation von Tetrahydrobenzimidazol.

a) In der Kälte: 1.2 g Tetrahydrobenzimidazol ($\frac{1}{100}$ Mol), gelöst in 200 ccm Wasser, wurden mit der Lösung von 12 g Kaliumpermanganat in 300 ccm Wasser versetzt und zunächst 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierbei war keine wesentliche Abscheidung von Mangandioxyd-hydrat festzustellen. Es wurde daher einige Stunden auf etwa 50° und anschließend noch kurze Zeit auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Nach Reduktion des überschüss. Kaliumpermanganats mittels Oxalsäure wurde vom ausgeschiedenen Mangandioxyd-hydrat abfiltriert und das klare, farblose Filtrat auf dem Wasserbade stark eingengt. Abscheidung von Imidazol-dicarbonensäure war in der mit Salzsäure stark angesäuerten Lösung nicht zu bemerken; ebenso konnten keine sonstigen kupplungsfähigen Imidazolbasen nachgewiesen werden: die Ausgangsbase war anscheinend oxydativ vollständig abgebaut worden.

b) In der Hitze: Gab man unter Zugrundelegung derselben Mengen die Permanganat-Lösung zu der siedenden Lösung der Base, so wurde das Permanganat sofort unter Abscheidung von Mangandioxyd-hydrat verbraucht. Auch in diesem Fall konnten weder Imidazol-dicarbonensäure noch sonstige Imidazolbasen isoliert werden.

In diesem Zusammenhang mag auf die verhältnismäßig viel größere Beständigkeit des Benzimidazols gegen Kaliumpermanganat hingewiesen werden. Es bedarf erst längeren Erhitzens mit dem Oxydationsmittel, ehe eine sichtbare Umsetzung eintritt.

2) 2-Methyl-tetrahydrobenzimidazol.

9.2 g Cyclohexanolon ($\frac{6}{100}$ Mol) wurden in 200 ccm 75-proz. Alkohol gelöst und hierzu die Lösung von 32 g Kupferacetat in 240 ccm konz. Ammoniak und weiterhin 6 ccm Acetaldehyd gegeben. Nach Zusatz von 10 ccm konz. Natronlauge wurde 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt, wobei man 7.7 g hellgraues Kupfersalz des 2-Methyl-tetrahydrobenzimidazols erhielt. Die freie Base gewann man aus der Suspension des Kupfersalzes in etwa 300 ccm 50-proz. Alkohol durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff in der Hitze, Filtrieren vom ausgeschiedenen Kupfersulfid und Einengen im Vakuum. Die reine Base erhielt man durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Wasser. Biegsame Prismen vom Schmp. 221—222°.

4.862 mg Sbst.: 12.630 mg CO₂, 3.880 mg H₂O. — 3.102 mg Sbst.: 0.558 ccm N (22.5°, 751 mm).

C₈H₁₂N₂ (136.11). Ber. C 70.53, H 8.88, N 20.58. Gef. C 70.85, H 8.93, N 20.58.

Das Pikrat wurde in Äther gefällt und aus Wasser umkrystallisiert. Feine Prismen vom Schmp. 185—186°.

2.578 mg Sbst.: 0.427 ccm N (22°, 765 mm).

C₁₄H₁₈O₇N₈ (365.16). Ber. N 19.18. Gef. N 19.29.

3) 2-Äthyl-tetrahydrobenzimidazol.

Unter Verwendung von 4.6 g Cyclohexanolon, gelöst in 100 ccm 75-proz. Alkohol, 2.6 g Propionaldehyd, gelöst in 25 ccm Alkohol, 16 g Kupferacetat, gelöst in 120 ccm konz. Ammoniak, sowie von 5 ccm konz. Natronlauge erhielt man unter den vorbeschriebenen Bedingungen 4.6 g grünlichweißes Kupfersalz des 2-Äthyl-tetrahydrobenzimidazols. Die hieraus in üblicher Weise erhaltene Rohbase wurde aus Chloroform-Lösung mit Petroläther gefällt und aus Wasser umkrystallisiert. Unregelmäßige, farblose Blättchen vom Schmp. 196—197°.

3.036 mg Sbst.: 8.040 mg CO₂, 2.520 mg H₂O. — 2.278 mg Sbst.: 0.369 ccm N (21°, 757 mm).

C₉H₁₄N₂ (150.13). Ber. C 71.94, H 9.39, N 18.66. Gef. C 72.22, H 9.29, N 18.73.

Das Pikrat wurde heiß aus 50-proz. Alkohol durch wäbr. Pikrinsäurelösung gefällt. Aus sehr verd. Alkohol lange Prismen vom Schmp. 145—146°.

2.131 mg Sbst.: 0.347 ccm N (21°, 746 mm).

$C_{18}H_{17}O_7N_8$ (379.17). Ber. N 18.47. Gef. N 18.56.

4) 2-*n*-Propyl-tetrahydrobenzimidazol.

Die Darstellung erfolgte in gleicher Weise wie bei Verbindung 3), jedoch unter Verwendung von 3.17 g *n*-Butyraldehyd. Es wurden 6.6 g weißes Kupfersalz des 2-*n*-Propyl-tetrahydrobenzimidazols erhalten. Nach Umkrystallisieren aus Essigester bildete die freie Base kurze, farblose Prismen vom Schmp. 185—186°.

5.187 mg Sbst.: 13.895 mg CO₂, 4.460 mg H₂O. — 2.241 mg Sbst.: 0.332 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{10}H_{16}N_2$ (164.14). Ber. C 73.11, H 9.82, N 17.07. Gef. C 73.06, H 9.62, N 17.13.

Das Pikrat wurde aus 50-proz. Alkohol durch wäbr. Pikrinsäurelösung in der Hitze gefällt. Aus sehr verd. Alkohol lange Prismen vom Schmp. 115—116°.

2.530 mg Sbst.: 0.396 ccm N (21°, 746 mm).

$C_{18}H_{19}O_7N_8$ (393.19). Ber. N 17.81. Gef. N 17.84.

5) 2-Isopropyl-tetrahydrobenzimidazol.

2.3 g Cyclohexanonol, gelöst in 60 ccm 75-proz. Alkohol, wurden mit 8 g Kupferacetat, gelöst in 60 ccm konz. Ammoniak, 1.5 g Isobutyraldehyd, gelöst in 10 ccm Alkohol, sowie 3 ccm konz. Natronlauge versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Es schieden sich 1.6 g grauweißes Kupfersalz des 2-Isopropyl-tetrahydrobenzimidazols ab. Die hieraus in üblicher Weise erhaltene freie Base lieferte aus sehr verd. Alkohol kurze, etwas unregelmäßige Prismen vom Schmp. 240—241°.

3.595 mg Sbst.: 9.630 mg CO₂, 3.100 mg H₂O. — 3.268 mg Sbst.: 0.493 ccm N (23°, 742 mm).

$C_{10}H_{16}N_2$ (164.14). Ber. C 73.11, H 9.60, N 17.07. Gef. C 73.06, H 9.65, N 16.98.

Die Abscheidung des Pikrats erfolgte, wie unter 4) beschrieben wurde. Feine, lange Prismen vom Schmp. 90—93° (etwas unscharf).

2.440 mg Sbst.: 0.361 ccm N (20.5°, 767 mm).

$C_{18}H_{19}O_7N_8$ (393.19). Ber. N 17.85. Gef. N 17.37.

6) 2-Isobutyl-tetrahydrobenzimidazol.

Die Darstellung der Verbindung erfolgte, wie unter 5) beschrieben. An Stelle des Butyraldehyds wurden 2 ccm Isovaleraldehyd verwendet. Die Ausbeute an hellgrauem Kupfersalz des 2-Isobutyl-tetrahydrobenzimidazols betrug 2.6 g. Die hieraus erhaltene freie Base wurde mehrfach aus 25-proz. Alkohol umkrystallisiert. Verfilzte, farblose Nadeln vom Schmp. 206°.

5.131 mg Sbst.: 13.940 mg CO₂, 4.610 mg H₂O. — 2.588 mg Sbst.: 0.350 ccm N (22°, 769 mm).

$C_{11}H_{18}N_2$ (178.16). Ber. C 74.09, H 10.18, N 15.74. Gef. C 74.04, H 10.05, N 15.83.

Die Base bildete kein krystallisiertes Pikrat.

7) 2-Hexyl-tetrahydrobenzimidazol.

Die Darstellung erfolgte, wie unter Nr. 3) beschrieben wurde, unter Verwendung von 5 g Önanthaldehyd, gelöst in 75 ccm Alkohol. Die Umsetzung ergab 5.5 g grauweißes Kupfersalz des 2-Hexyl-tetrahydrobenzimidazols. Die Rohbase wurde aus Essigester umkrystallisiert. Flache, farblose Prismen vom Schmp. 157—158°.

4.478 mg Sbst.: 12.430 mg CO₂, 4.290 mg H₂O. — 3.088 mg Sbst.: 0.351 ccm N (23.5°, 768 mm).

C₁₈H₂₂N₂ (206.29). Ber. C 75.62, H 10.75, N 13.58. Gef. C 75.70, H 10.72, N 13.22.

Das Pikrat wurde aus 50-proz. Alkohol mit wäbr. Pikrinsäure gefällt und aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Kurze, flache Prismen vom Schmp. 142—144° (etwas unscharf).

2.432 mg Sbst.: 0.343 ccm N (21°, 753 mm).

C₁₉H₂₅O₇N₅ (435.24). Ber. N 16.09. Gef. N 16.22.

8) 2-Phenyl-tetrahydrobenzimidazol.

Zu der Lösung von 1.14 g Cyclohexanolon in 30 ccm Alkohol wurden 1.1 g Benzaldehyd, gelöst in 20 ccm Alkohol, und darauf 4 g Kupferacetat, gelöst in 40 ccm konz. Ammoniak, gegeben und nach Zusatz von 1 ccm konz. Natronlauge 20 Min. unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade erwärmt. Es schieden sich hierbei 0.65 g hellgraues Kupfersalz ab. Aus der heißen Lösung des Kupfersalzes in 25 ccm verd. Salzsäure kamen beim Erkalten 0.5 g Hydrochlorid des 2-Phenyl-tetrahydrobenzimidazols, die aus verd. Salzsäure mehrfach umgelöst wurden. Farblose Prismen vom Schmp. 249—251°. Die freie Base wurde aus der wäbr. Lösung des Hydrochlorids durch Fällen mit Ammoniak erhalten und aus etwa 40-proz. Alkohol umkrystallisiert. Farblose rhombische Prismen vom Schmp. 290—291° (unscharf, Sintern ab 285°). Aus sehr verd. Lösung schied sich die Base in sternförmig angeordneten Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt ab.

4.797 mg Sbst.: 13.860 mg CO₂, 3.045 mg H₂O. — 2.755 mg Sbst.: 0.347 ccm N (23°, 751 mm).

C₁₃H₁₄N₂ (198.13). Ber. C 78.73, H 7.12, N 14.14. Gef. C 78.80, H 7.10, N 14.35.

Die Abscheidung des Pikrates erfolgte aus 50-proz. Alkohol. Prismen vom Schmp. 258° (unter Aufschäumen und Schwärzung).

2.128 mg Sbst.: 0.306 ccm N (21°, 767 mm).

C₁₉H₁₇O₇N₅ (427.17). Ber. N 16.40. Gef. N 16.85.

9) 2-Furyl-tetrahydrobenzimidazol.

Die Darstellung erfolgte, wie unter Nr. 5) beschrieben wurde, unter Anwendung von 2 g Furfurol, gelöst in 25 ccm 50-proz. Alkohol. Nach der Umsetzung hatten sich 2.8 g dunkelbraunes Kupfersalz des 2-Furyl-tetrahydrobenzimidazols abgeschieden, aus denen in alkoholischer Suspension durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in der Hitze die freie Base gewonnen wurde. Die Reinigung des bräunlichen Rohproduktes erfolgte durch mehrfaches Fällen aus der heißen wäbr. Lösung des Hydrochlorids mittels verd. Ammoniaks. Das so erhaltene gelbliche Produkt wurde noch einmal aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Lange Nadeln ohne definierten Schmelzpunkt.

Oberhalb 200° tritt Dunkelfärbung ein, zwischen 290 und 300° erfolgt unter teilweiser Sublimation Verharzung und Kohleabscheidung.

4.860 mg Stbst.: 12.505 mg CO₂, 2.810 mg H₂O. — 2.933 mg Stbst.: 0.370 ccm N (18.5°, 759 mm).

C₁₁H₁₂ON₂ (188.11). Ber. C 70.17, H 6.43, N 14.89. Gef. C 70.19, H 6.47, N 14.75.

Das Pikrat wurde in Äther gefällt und aus viel Wasser umkrystallisiert. Prismen, die zwischen 220 und 225° unter Schwärzung schmolzen.

2.307 mg Stbst.: 0.336 ccm N (21°, 765 mm).

C₁₇H₁₈O₈N₅ (417.16). Ber. N 16.79. Gef. N 17.02.

10) 2-Anisyl-tetrahydrobenzimidazol.

Die Darstellung schloß sich an die der Verbindung 9) an, jedoch unter Anwendung von 3.3 g Anisaldehyd, gelöst in 50 ccm Alkohol. Ausb. 3.8 g graubraunes Kupfersalz. Durch Lösen in heißer verd. Salzsäure wurde hieraus das Hydrochlorid des 2-Anisyl-tetrahydrobenzimidazols in feinen Nadeln abgeschieden und das Umlösen wiederholt. Aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids wurde die freie Base durch Zusatz von Ammoniak erhalten und aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Farblose, unregelmäßige Prismen vom Schmp. 236—238°.

4.787 mg Stbst.: 12.875 mg CO₂, 3.040 mg H₂O. — 2.208 mg Stbst.: 0.236 ccm N (22°, 769 mm).

C₁₄H₁₆ON₂ (228.14). Ber. C 73.64, H 7.10, N 12.28. Gef. C 73.35, H 7.11, N 12.51.

Das Pikrat läßt sich aus heißem verd. Alkohol mit wäbr. Pikrinsäure fällen und kann aus verd. Alkohol umkrystallisiert werden. Verfilzte Nadeln vom Schmp. 211—212°.

2.068 mg Stbst.: 0.277 ccm N (29.5°, 750 mm).

C₂₀H₁₈O₈N₅ (457.19). Ber. N 15.32. Gef. N 14.92.

4-Methyl-cyclohexanolon-(1.2)¹⁴⁾.

Ausgehend vom käuflichen Methyl-cyclohexanon, wurde dieses in der beim Cyclohexanon beschriebenen Weise chloriert und aus dem erhaltenen α-Chlor-keton durch mehrstündiges Erhitzen mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung unter Rückfluß das Oxyketon dargestellt. Das durch Vakuumdestillation (Sdp.₁₀ 81—82°) gereinigte 4-Methyl-cyclohexanolon bildet ein farbloses Öl, das bei gewöhnlicher Temperatur nicht erstarrt und sich am Licht leicht etwas gelblich färbt.

11) 5-Methyl-tetrahydrobenzimidazol.

10.2 g Methyl-cyclohexanolon (⁸/₁₀₀ Mol), gelöst in wenig 50-proz. Alkohol, wurden zu der Lösung von 32 g Kupferacetat und 10 ccm Formalin in 240 ccm konz. Ammoniak gegeben und nach Zusatz von 10 ccm konz. Natronlauge 1 Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Ausbeute an gelblichem Kupfersalz betrug 8.5 g, die beim Umsetzen mit Schwefelwasserstoff in 50-proz. Alkohol die freie Base lieferten. Beim Einengen des Filtrats vom Kupfersulfid-Niederschlag im Vak. schied sich die rohe Base ölig ab und wurde nach Zusatz von 33-proz. Natronlauge mit Chloroform ausgeschüttelt. Das beim Abdampfen des Lösungsmittels hinterbliebene 5-Methyl-tetrahydrobenzimidazol wurde im Hochvakuum

¹⁴⁾ Kötze u. Steinhorst, A. **379**, 21 [1911]; s. a. Dissertat. E. Takens, Göttingen 1910, S. 48.

destilliert¹⁵⁾: Sdp._{0.4} 138°. Das anfänglich hochviscose Destillat krystallisierte nach einiger Zeit langsam in strahligen Prismen. Die so gereinigte Base konnte durch Lösen in Chloroform und Fällen mit Petroläther in flachen, unregelmäßigen, zu Drusen vereinigten Prismen erhalten werden, die aus Wasser umkrystallisiert wurden. Büschlig angeordnete Prismen vom Schmp. 117—118°.

4.890 mg Sbst.: 12.635 mg CO₂, 3.880 mg H₂O. — 2.163 mg Sbst.: 0.390 ccm N (23.5°, 752 mm).

C₆H₁₂N₂ (136.11). Ber. C 70.53, H 8.89, N 20.58. Gef. C 70.42, H 8.88, N 20.47.

12) 2.5-Dimethyl-tetrahydrobenzimidazol.

Die Darstellung erfolgte, wie voranstehend beschrieben wurde, unter Verwendung von 6 ccm Acetaldehyd. Ausbeute an Kupfersalz: 13 g. Hieraus konnte die freie Base durch Umsetzen mit Schwefelwasserstoff in 50-proz. Alkohol gewonnen werden; sie fiel beim Einengen des Filtrats krystallin aus und wurde durch Lösen in Essigester und Fällen mit Petroläther gereinigt. Aus Wasser umkrystallisiert, bildete sie unregelmäßige, farblose Blättchen vom Schmp. 184°.

4.621 mg Sbst.: 12.190 mg CO₂, 3.830 mg H₂O. — 2.508 mg Sbst.: 0.409 ccm N (22.5°, 752 mm).

C₉H₁₄N₂ (150.13). Ber. C 71.94, H 9.40, N 18.66. Gef. C 71.89, H 9.23, N 18.88.

13) 2-Äthyl-5-methyl-tetrahydrobenzimidazol.

Die Darstellung schloß sich an die der homologen Verbindung 12) an; nach erfolgter Umsetzung mit 5.1 g Propionaldehyd wurden 6 g gelbbraunes Kupfersalz des 2-Äthyl-5-methyl-tetrahydrobenzimidazols erhalten. Die Abscheidung der freien Base erfolgte in üblicher Weise mit Schwefelwasserstoff. Aus Wasser flache, farblose Prismen vom Schmp. 204—205°.

4.889 mg Sbst.: 13.125 mg CO₂, 4.250 mg H₂O. — 2.108 mg Sbst.: 0.309 ccm N (22.5°, 761 mm).

C₁₀H₁₆N₂ (164.14). Ber. C 73.11, H 9.82, N 17.07. Gef. C 73.17, H 9.73, N 16.95.

14) 2-n-Propyl-5-methyl-tetrahydrobenzimidazol.

6.4 g Methyl-cyclohexanon wurden in 150 ccm Alkohol gelöst und mit der Lösung von 20 g Kupferacetat in 150 ccm konz. Ammoniak sowie 4 g n-Butyraldehyd in 25 ccm Alkohol versetzt und nach Zusatz von 8 ccm konz. Natronlauge 1 Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Ausbeute 5.1 g grauweißes Kupfersalz. Die durch Umsetzen mit Schwefelwasserstoff hieraus erhaltene Rohbase wurde zunächst aus verd. Alkohol und anschließend aus Essigester umkrystallisiert. Flache, farblose Prismen vom Schmp. 183—184°.

5.033 mg Sbst.: 13.700 mg CO₂, 4.580 mg H₂O. — 2.192 mg Sbst.: 0.300 ccm N (23°, 759 mm).

C₁₁H₁₈N₂ (178.16). Ber. C 74.09, H 10.42, N 15.73. Gef. C 74.11, H 10.18, N 15.76.

¹⁵⁾ Wir bedienten uns hierzu des in unserer V. Mitteil. (l. c., S. 2312) beschriebenen Destillierkölbchens.