

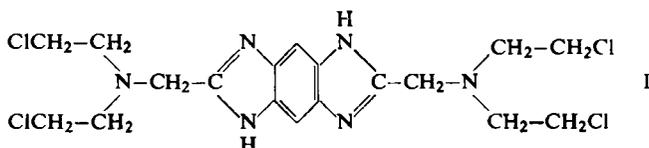
WOLFGANG KNOBLOCH und HARTMUT NIEDRICH¹⁾Pharmakologisch wirksame Benzimidazole, IV²⁾

Synthese von 2.6-disubstituierten Benzo[1.2.4.5]bisimidazolen

Aus dem Institut für Medizin und Biologie
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin
(Eingegangen am 10. Juni 1958)

Ausgehend vom Tetraaminobenzol wurde eine Reihe 2.6-disubstituierter Benzo-bisimidazole synthetisiert. Es wurde zunächst das 2.6-Bis-chlormethyl-benzo-bisimidazol hergestellt und dieses mit verschiedenen Aminen kondensiert.

Bei unseren Untersuchungen an cytostatischen Substanzen wurde besonderes Augenmerk auf die Verknüpfung von Benzimidazolderivaten mit Stickstofflost gelegt²⁾. Nachdem mit diesen Verbindungen recht gute Erfolge erzielt werden konnten, sollten nun auch Produkte, die auf beiden Seiten des Moleküls die wirksame Gruppierung tragen, in die Untersuchungen einbezogen werden.



Über die Benzo[1.2.4.5]bisimidazole liegen bisher nur sehr wenige Arbeiten vor. R. NIETZKY und E. MÜLLER³⁾ beschreiben das 2.6-Dihydroxy- und das 2.6-Dimercapto-benzo-bisimidazol, O. KYM und L. RATNER⁴⁾ stellten die 2.6-Dimethylverbindung her, die sie, vom 5-Nitro-2-methyl-benzimidazol ausgehend, durch Nitrierung, Reduktion und Kondensation mit Eisessig/Natriumacetat erhielten.

Bei L. S. EFROS⁵⁾ findet sich der erste Versuch, unsymmetrische Verbindungen zu synthetisieren, und zwar durch Umsetzung von 5.6-Diamino-benzimidazol mit verschiedenen Carbonsäuren im Bombenrohr bei 180°.

Diese Methode sowie die Nitrierung von 5-Nitro-2-methyl-benzimidazol zur Dinitroverbindung schienen uns für Benzimidazolderivate, die in 2-Stellung funktionelle Gruppen tragen, ungeeignet zu sein. Schon das 5-Nitro-2-chlormethyl-benzimidazol erwies sich für eine derartige Weiterbehandlung als zu labil, und aus dem 2-Hydroxymethyl-benzimidazol konnte durch Nitrierung nur die 5-Nitro-benzimidazol-carbonsäure-(2) erhalten werden.

Wir versuchten nun, das Ziel über das 1.2.4.5-Tetraamino-benzol zu erreichen. Diese äußerst oxydationsempfindliche Substanz wurde nach R. NIETZKY und A. SCHEDLER⁶⁾ aus *m*-Dichlorbenzol hergestellt, wobei das dort angegebene Verfahren variiert und rationeller gestaltet werden konnte.

1) Teil der Diplomarb. H. NIEDRICH, Berlin 1957.

2) III. Mitteil.: W. KNOBLOCH, Chem. Ber. 91, 2557 [1958], vorstehend.

3) Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 442 [1889].

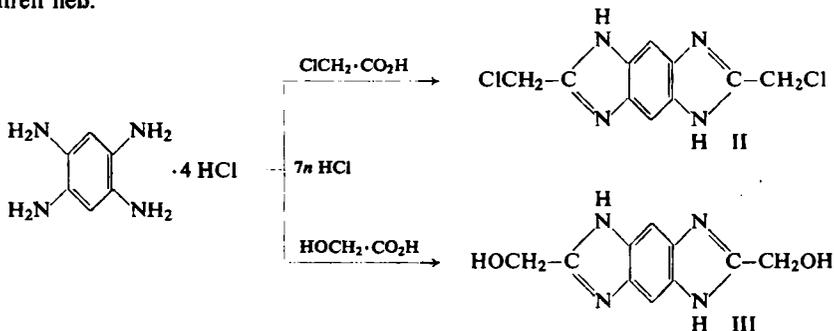
4) Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 3238 [1912].

5) J. allg. Chem. (russ.) 22, 1008 [1952].

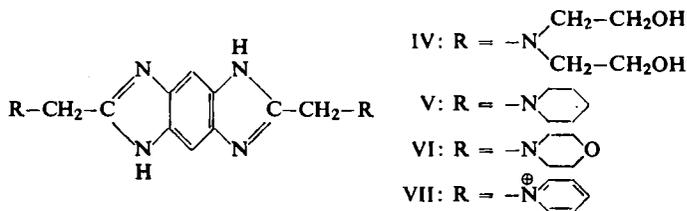
6) Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 1667 [1897].

Das durch Nitrierung erhaltene 4,6-Dichlor-1,3-dinitro-benzol wird einer Ammonium-acetatschmelze unter Aufleiten von Ammoniak unterworfen⁷⁾. Die Aminierung im Bombenrohr gibt schlechtere Ausbeuten und unreinere Produkte. Das mittels Schmelze erhaltene 4,6-Diamino-1,3-dinitro-benzol zeigt sofort den von NIETZKY angegebenen Schmp. von 300°. Die Reduktion zum 1,2,4,5-Tetraamino-benzol-tetrahydrochlorid wurde mit Zinn in eisenfreier Salzsäure durchgeführt.

Die Darstellung der 2,6-disubstituierten Benzobisimidazole erfolgt durch Kochen des Tetraaminobenzol-tetrahydrochlorids mit den entsprechenden Carbonsäuren in $7n$ HCl nach M. A. PHILLIPS⁸⁾. Die Endprodukte fallen während der Reaktion als Hydrochloride aus und lassen sich in guter Ausbeute schon sehr rein gewinnen. In erster Linie interessierten die 2,6-Bis-hydroxymethyl- und die 2,6-Bis-chlormethyl-Verbindungen, die mittels Glykolsäure bzw. Chloressigsäure erhalten wurden. Interessant war hierbei, daß sich die Hydroxymethylverbindung weder als Salz noch in Form der freien Base mit Thionylchlorid in die Chlormethylverbindung überführen ließ.



Die Kondensation der erhaltenen Chlormethylverbindung mit Aminen wurde nach den Angaben von A. BLOOM und A. R. DAY⁹⁾ und anderen Autoren¹⁰⁾ durchgeführt. II wurde in Alkohol aufgeschlämmt und mit einem Überschuß des gewünschtenamins unter Rückfluß so lange gekocht, bis alles in Lösung gegangen war. Nach dieser Methode konnten die Verbindungen IV–VII gewonnen werden.



Zur Darstellung der N-Lostverbindung I wurde IV in Chloroform mit Thionylchlorid behandelt. Die Umsetzung findet in heterogener Phase statt. Die eingesetzte Base bindet den bei der Umsetzung freiwerdenden Chlorwasserstoff im eigenen Mole-

⁷⁾ Engl. Pat. 169688; C. 1922 II, 324.

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1928, 2393.

⁹⁾ J. org. Chemistry 4, 14 [1938].

¹⁰⁾ C. H. ROEDER und A. R. DAY, J. org. Chemistry 6, 25 [1940]; G. K. HUGHES und F. LIONS, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 71, 209 [1938].

kül, so daß durch Gleichgewichtsverschiebung die Reaktion erst möglich wird. Bei Einsatz des Dihydrochlorids erfolgt keine Umsetzung. Nach Aufarbeitung wurde die Substanz in goldgelben Rhomben erhalten. Die Ausbeute ist gering (15%). Wenn man die Mutterlauge jedoch unter HCl-Zusatz sofort i. Vak. einengt, können weitere 15–20% erhalten werden. Steht die Lösung jedoch längere Zeit, so können nur noch gummiartige, wasserlösliche Produkte isoliert werden.

Diese Erscheinung konnte folgendermaßen erklärt werden. Eine frische wäßrige Lösung von I ergibt bei sofortiger potentiometrischer Titration mit AgNO_3 -Lösung genau 2 Moll. HCl. Auch die Titration mit NaOH zeigt 2 Moll. HCl an. Läßt man die Lösung jedoch 4 Tage stehen, so findet man die doppelte Menge ionogen gebundenen Chlors. Man kann hieraus schließen, daß der N-Lost-Rest in Lösung Veränderungen erfährt, wie sie W. E. X. HANBY, G. S. HARTLEY und E. O. POWELL¹¹⁾ beschrieben haben, wonach sich Aziridinium- und Piperazinium-Strukturen bilden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

4.6-Dichlor-1.3-dinitro-benzol: In eine Mischung von 300 ccm HNO_3 ($d = 1.52$), 550 ccm H_2SO_4 und 350 ccm 25-proz. Oleum ließ man unter Kühlung 200 g *m-Dichlorbenzol* eintröpfeln. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Gießen auf Eis und zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man die Verbindung in langen gelben Nadeln vom Schmp. 103° (Lit.⁶⁾: Schmp. 103°), Ausb. 243 g (76% d. Th.).

4.6-Diamino-1.3-dinitro-benzol: Eine Mischung von 300 g *4.6-Dichlor-1.3-dinitro-benzol* und 800 g Ammoniumacetat wurde geschmolzen. Unter starkem Rühren und stetem Überleiten von Ammoniak wurde die Temperatur der Schmelze 16 Stdn. lang auf 135° gehalten. Zusatz von wenig Wasser und ein Rückflußkühler bewirkten eine gute Temperaturkonstanz. Nach 4 Stdn. begann sich das Produkt als gelbbrauner Niederschlag abzuscheiden. Nach Beendigung der Reaktion wurde die erkaltete Schmelze in heißem Wasser gelöst und das Produkt abgesaugt. Es ist zur Weiterverarbeitung genügend rein. Es sublimiert ab 230° zu goldgelben Nadeln und schmilzt bei 315° (Lit.: 300°), Ausb. 175 g (70% d. Th.).

1.2.4.5-Tetraamino-benzol-tetrahydrochlorid: 33 g *4.6-Diamino-1.3-dinitro-benzol* wurden mit 110 g granuliertem Zinn und 420 ccm 20-proz. eisenfreier Salzsäure bis zum Sieden erhitzt. Unter heftigem Aufsieden setzte eine spontane Reaktion ein, die bis zum völligen Verbrauch des eingesetzten Zinns in Gang gehalten wurde. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff wurde die braune Lösung wieder auf ca. 20% HCl gebracht, die dabei sich abscheidenden Schmierer wurden abgesaugt. Aus dem Filtrat schieden sich nach Sättigen mit Chlorwasserstoff bräunliche Kristalle ab, die abgetrennt, in Wasser mit Aktivkohle gereinigt und mit HCl wieder ausgefällt wurden. Aufbewahren unter Stickstoff, da an der Luft starke Verfärbung auftritt. Ausb. ca. 60% d. Th.

2.6-Bis-chlormethyl-benzo[1.2.4.5]bisimidazol (II): 68 g (ca. 0.23 Mol) HCl-feuchtes *Tetraaminobenzol-tetrahydrochlorid* und 58 g (0.69 Mol) *Chloressigsäure* wurden in 500 ccm 20-proz. Salzsäure (ca. 7*n*) 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Während noch nicht alles Ausgangsmaterial in Lösung gegangen war, begann sich bereits ein violettstichiger, feinblättriger Niederschlag abzuscheiden, der sich während des Kochens vermehrte. Nach dem Erkalten

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1947, 519.

*) Alle angegebenen Schmelzpunkte sind mit dem Mikroheitzisch Boëtius bestimmt und korrigiert.

wurde abgesaugt und das *Dihydrochlorid von II* aus siedendem Wasser mit Kohle umkristallisiert. Die Ausfällung aus dem geklärten Filtrat erfolgte durch Einstellen auf ca. 10 % HCl-Gehalt. Die mit Alkohol HCl-frei gewaschenen Kristalle schmelzen nicht bis 400°, Ausb. 55 % d. Th.

$C_{10}H_8Cl_2N_4 \cdot 2HCl$ (329.1) Ber. C 36.61 H 3.07 Cl 43.23 Gef. C 36.78 H 3.20 Cl 43.50

Durch Versetzen der wäßrigen Lösung des Dihydrochlorids mit Natriumacetat wird die freie Base gefällt. Ausb. 34.5 g.

2.6-Bis-hydroxymethyl-benzo[1.2.4.5]bisimidazol (III): 13 g HCl-feuchtes *1.2.4.5-Tetraamino-benzo-tetrahydrochlorid* (ca. 0.045 Mol), 10 g (0.135 Mol) *Glykolsäure* und 110 ccm 4*n* HCl wurden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach 15 Min. begannen sich das *Dihydrochlorid von III* in rötlichen Nadeln auszuscheiden. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben. Ausb. ca. 55 %. Die freie Base wurde auf die gleiche Weise hergestellt. Sie ist nur in verd. Säuren und Eisessig löslich.

$C_{10}H_{10}N_4O_2 \cdot 2HCl$ (291.2) Ber. C 41.25 H 4.15 Cl 24.37 Gef. C 41.02 H 4.12 Cl 24.10

2.6-Bis-[bis-(β-hydroxy-äthyl)-aminomethyl]-benzo[1.2.4.5]bisimidazol (IV): 5 g *II* (0.02 Mol) und 10 g (0.10 Mol) *Diäthanolamin* wurden in 35 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nachdem alles in Lösung gegangen war, begannen sich während der Reaktion langsam weiße Kristalle auszuscheiden. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Alkohol noch anhaftendes *Diäthanolamin-hydrochlorid* ausgewaschen. Die Ausgangsprodukte müssen so rein gewesen sein, daß das Endprodukt keiner weiteren Reinigung bedarf. Das Produkt läßt sich aus Alkohol umkristallisieren und ist in Wasser und Eisessig löslich. Ausb. 5.9 g (77 % d. Th.).

$C_{18}H_{28}N_6O_4$ (392.5) Ber. C 55.09 H 7.19 Gef. C 55.44 H 7.35

Zur Überführung in das Hydrochlorid wurde die Substanz in wenig verd. Salzsäure gelöst und mit alkohol. HCl-Äther gefällt.

$C_{18}H_{28}N_6O_4 \cdot 4HCl$ (538.3) Ber. C 40.16 H 5.99 Cl 26.35 Gef. C 40.74 H 6.19 Cl 26.40

2.6-Bis-piperidinomethyl-benzo[1.2.4.5]bisimidazol (V): 2.5 g (0.01 Mol) *II* wurden mit 3.4 g (0.04 Mol) *Piperidin* in 25 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der klaren Lösung wurden durch Zugabe alkohol. HCl und Äther die Hydrochloride des Piperidins und von *V* gefällt. Zur Entfernung des Piperidins wurde in Wasser gelöst und mit Ammoniak *V* gefällt. Dieses wurde durch Lösen in verd. Salzsäure und Kochen mit Aktivkohle gereinigt. Durch Zugabe von alkohol. HCl-Äther fiel das Tetrahydrochlorid aus. Ausb. 3 g (60 % d. Th.). Die Base löst sich in Alkohol, Eisessig und verd. Säuren.

$C_{20}H_{28}N_6 \cdot 4HCl$ (498.3) Ber. C 48.15 H 6.47 Cl 28.41 Gef. C 47.88 H 6.65 Cl 28.35

2.6-Bis-morpholinomethyl-benzo[1.2.4.5]bisimidazol (VI): 2.5 g (0.01 Mol) *II* wurden mit 3.6 g (0.04 Mol) *Morpholin* in 25 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit schied sich ein Niederschlag ab, der in verd. Salzsäure gelöst wurde. Beim Versetzen der Lösung mit verd. Ammoniak schied sich *VI* in kurzen weißen Nadeln ab. Das Tetrahydrochlorid wurde aus alkohol. HCl-Äther erhalten. Ausb. 2.7 g (48 % d. Th.). Die freie Base ist in Alkohol, Eisessig und verd. Säuren löslich. Das Tetrahydrochlorid ist hygroskopisch.

$C_{18}H_{24}N_6O_2$ (356.4) Ber. C 60.66 H 6.78 Gef. C 61.37 H 7.02

2.6-Bis-pyridiniummethyl-benzo[1.2.4.5]bisimidazol-dichlorid (VII): 2 g *II* wurden in 15 ccm *Pyridin* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten schied sich das Pyridiniumsalz aus, das abgesaugt und mehrmals mit Alkohol gewaschen wurde. Ausb. 2.8 g (87 % d. Th.).

Zur Reinigung löste man in verd. Salzsäure, klärte mit Kohle und fällte mit alkohol. HCl-Äther. Hierbei fiel das Dihydrochlorid-dichlorid aus. Beide Substanzen sind in Wasser gut, in Alkohol schwer löslich.

$C_{20}H_{18}Cl_2N_6 \cdot 2HCl$ (486.2) Ber. C 49.41 H 4.15 Cl 29.17 Gef. C 49.58 H 4.20 Cl 29.30

2.6-Bis-[(*β*-chlor-äthyl)-aminomethyl]-benzo[1.2.4.5]bisimidazol-dihydrochlorid (1): 3 g trockenes IV (freie Base) wurden mit 5 ccm Chloroform und 15 ccm Thionylchlorid 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abtreiben des Thionylchlorids i. Vak. wurde der Rückstand in wenig heißem Wasser gelöst, mit Kohle behandelt und nach Abfiltrieren derselben in Eis gestellt. Die Substanz schied sich in schwach gelblichen Kristallen aus (0.5 g). Aus der i. Vak. eingengten Mutterlauge konnte noch einmal die gleiche Menge erhalten werden. Ausb. 1 g (24 % d. Th.).

$C_{18}H_{24}Cl_4N_6 \cdot 2HCl$ (539.2) Ber. C 40.10 H 4.86 Cl 39.46 Gef. C 39.64 H 4.94 Cl 38.80

WILLY LOGEMANN, DOMENICO ARTINI
und GIAMPAOLO TOSOLINI

Über die Einwirkung von *N*-substituierten Säureamiden auf Isocyanate, III¹⁾

Aus dem Institut „Carlo Erba per Ricerche Terapeutiche“, Mailand
(Eingegangen am 25. Juni 1958)

p-Toluolsulfonyl-isocyanat reagiert mit *N*-monosubstituierten Acetamiden in ähnlicher Weise wie mit Formamiden. Sind die Amide aliphatisch substituiert, so erfolgt die Amidin-Bildung um so leichter, je verzweigter die Kette ist. Bei der Substitution durch die tert. Butylgruppe bildet sich auch bei tiefer Temperatur sofort das entsprechende Amidin. Die Darstellung ringartig substituierter Amidine wird beschrieben. Die Konstitution und die IR-Spektren der Amidine werden diskutiert.

In den vorhergehenden Mitteilungen¹⁾ wurde gezeigt, daß sich aus *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat und monosubstituierten Säureamiden teilweise schon bei Zimmer-temperatur, im allgemeinen aber im Schmelzfluß oder beim Erhitzen in Lösungsmitteln, substituierte Amidine bilden. So entstehen mit *N*-Phenyl-formamid und mit *N*-Cyclohexyl-formamid *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-phenyl-formamidin bzw. *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidip; nur mit *N-n*-Butyl-formamid haben wir in der Schmelze kein Amidin isolieren können. Diese Ausnahme erklären wir damit, daß ähnlich wie bei den von R. HUISGEN und H. REIMLINGER²⁾ studierten Nitroso-acyl-

¹⁾ I. Mitteil.: W. LOGEMANN und D. ARTINI, Chem. Ber. **90**, 2527 [1957]; II. Mitteil.: W. LOGEMANN, D. ARTINI, G. TOSOLINI und F. PICCININI, Chem. Ber. **91**, 951 [1958].

²⁾ Liebigs Ann. Chem. **599**, 161 [1956].