

Säure mit Äther kontinuierlich extrahiert. Schmp. 150–151° (unter Anhydridbildung). Ausb. 87.5% d. Th.

Zur Decarboxylierung der Säure wurden 1 g mit 6 g Natronkalk und 2 g Glaspulver fein verrieben und bei 1 Torr einige Min. auf 150° erwärmt, abgekühlt und bei 10<sup>-5</sup> Torr 3 mal sublimiert. Das Sublimat wurde aus Wasser umkristallisiert und schmolz bei 152°. Misch-Schmp. mit der aus Acetylen und Bisdiazo-butan dargestellten Verb. I c 152°. Die IR-Spektren beider Substanzen sind identisch.

*Nachtrag b. d. Korr.:* 1.4-Bis-[1.2-diacetyl-pyrazolyl-(3)]-butan: Dargestellt durch 5 Min. langes Rückflußkochen von 1.4-Bis-[pyrazolyl-(3)]-butan in einem Überschuß von Acetanhydrid. Farblose Kristalle vom Schmp. 84° (aus Methanol).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (274.3) Ber. C 61.30 H 6.61 N 20.43 Gef. C. 61.50 H 6.59 N 20.33

## MARGARETE MENGELBERG

### 2-[ $\alpha$ -Amino-alkyl]-benzimidazole

Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 24. Dezember 1958)

Die 2-[ $\alpha$ -Amino-alkyl]-benzimidazole Ia bis IVa lassen sich mit guten Ausbeuten durch Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit den *N-p*-Tosyl- oder *N*-Carbobenzyloxy-Derivaten von Amino-iminoäther-hydrochloriden und nachfolgende Abspaltung der Tosyl- bzw. der Carbobenzyloxy-Gruppe darstellen. Bei Verbindungen mit verzweigtem Alkyl-Rest tritt als Konkurrenz-Reaktion zum Benzimidazol-Ringschluß die Zersetzung des Iminoäther-hydrochlorids zum Säureamid ein.

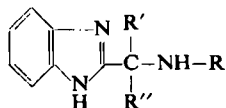
Von den 2-[ $\alpha$ -Amino-alkyl]-benzimidazolen ist bisher nur der einfachste Vertreter, das 2-Aminomethyl-benzimidazol (Ia), in präparativem Maßstab dargestellt worden, und zwar durch Verschmelzen von *o*-Phenylendiamin mit Hippursäure bei 160° und nachfolgende Hydrolyse mit heißer konzentrierter Salzsäure<sup>1)</sup>. Da die Umsetzung des *o*-Phenylendiamins mit anderen *N*-Benzoylaminosäuren noch höhere Reaktionstemperaturen erfordert<sup>2)</sup> und da zudem die Abspaltung des Benzoyl-Restes aus den Kondensationsprodukten anscheinend unbefriedigend verläuft, wurde nach einer unter milderen Bedingungen durchführbaren Darstellungsmethode für 2-[ $\alpha$ -Amino-alkyl]-benzimidazole gesucht. Als geeignete Ausgangsstoffe erwiesen sich die *N-p*-Tosyl- und die *N*-Carbobenzyloxy-Derivate der  $\alpha$ -Amino-iminoäther, die kürzlich zur Synthese von 2-[ $\alpha$ -Amino-alkyl]-4.5-dihydro-imidazolen herangezogen worden sind<sup>3)</sup>. Sowohl [*N-p*-Tosyl-amino]- als auch [*N*-Carbobenzyloxy-amino]-acetimino-äthyläther-hydrochlorid setzten sich mit *o*-Phenylendiamin in siedendem Methanol glatt um unter Bildung des 2-[*p*-Tosylamino-methyl]- bzw. des 2-[Carbobenzyloxyamino-methyl]-

<sup>1)</sup> G. K. HUGHES und F. LIONS, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 71, 209 [1938].

<sup>2)</sup> R. CRAWFORD und J. T. EDWARD, J. chem. Soc. [London] 1956, 673.

<sup>3)</sup> M. MENGELBERG, Chem. Ber. 91, 1961 [1958].

benzimidazols (Ic bzw. Ib). Zur Abspaltung des Tosyl- und des Carbobenzoxy-Restes bewährte sich wie bei früheren Versuchen<sup>3)</sup> Natrium in flüssigem Ammoniak bzw. Bromwasserstoff in Eisessig, so daß nach beiden Verfahren das 2-Aminomethylbenzimidazol (Ia) mit ungefähr 90% Ausbeute in Form seines kristallisierten Dipikrats oder Dihydrobromids erhalten wurde.



I: R' = R'' = H

II: R' = R'' = CH<sub>3</sub>

III: R' = H, R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

IV: R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

a: R = H

b: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>·O·CO

c: R = CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·SO<sub>2</sub>

In entsprechender Weise ließen sich durch Kondensation von  $\alpha$ -[*p*-Tosylamino]-isobutyrimino-,  $\alpha$ -[*p*-Tosylamino]-butyrimino- und  $\alpha$ -[*p*-Tosylamino]-phenylacetimino-äthyläther-hydrochlorid mit *o*-Phenylendiamin die Tosyl-Verbindungen IIc, IIIc und IVc glatt darstellen, wenn auch bei der Synthese von IIc als Nebenprodukt 10%  $\alpha$ -[*p*-Tosylamino]-isobutyramid isoliert wurden, die offenbar durch Spaltung des Iminoäther-hydrochlorids entstanden waren. Bei der Umsetzung des  $\alpha$ -[*p*-Tosylamino]- $\alpha$ -methyl-butylimino-äthyläther-hydrochlorids mit *o*-Phenylendiamin in Methanol trat jedoch die Bildung des entsprechenden Amids ganz in den Vordergrund, so daß in diesem Falle keine nennenswerten Mengen Benzimidazol-Derivat erhalten werden konnten. Die Beobachtung, daß bei den beiden Tosylamino-iminoäthyläther-hydrochloriden mit verzweigter Alkyl-Kette die Zersetzung zum Amid mit dem Benzimidazol-Ringschluß konkurriert oder diesen weitgehend verhindert, steht im Einklang mit Befunden von S. M. McELVAIN und Mitarbeitern<sup>4)</sup>, nach denen bei der Alkoholyse von Iminoäther-hydrochloriden, die am  $\alpha$ -ständigen C-Atom zwei Substituenten tragen, neben dem Orthoester stets das entsprechende Säureamid entsteht. Die freien Tosylamino-iminoäther, die im Gegensatz zu den Hydrochloriden in alkoholischer Lösung beständig sind, setzten sich ebenso wie andere freie Iminoäther<sup>5)</sup> mit *o*-Phenylendiamin unter den genannten Bedingungen nicht um.

Durch Abspaltung der Tosyl-Reste aus den Verbindungen IIc, IIIc und IVc mit Natrium in flüssigem Ammoniak wurden die 2-[ $\alpha$ -Amino-alkyl]-benzimidazole IIa, IIIa und IVa in befriedigenden Ausbeuten gewonnen. Die drei Basen bildeten mit Chlorwasserstoff Dihydrochloride, zeigten aber gegenüber Pikrinsäure ein unterschiedliches Verhalten, indem IIa wie Ia ein Dipikrat, IIIa und IVa hingegen Monopikrate lieferten.

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. 67, 690 [1945]; 69, 2663 [1947]; 73, 2233 [1951].

<sup>5)</sup> F. E. KING und R. M. ACHESON, J. chem. Soc. [London] 1949, 1396.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>6)</sup>

2-[Carbobenzoxyamino-methyl]-benzimidazol (*Ib*): Man erhitzt 1.0 g *o*-Phenylendiamin und 2.7 g Carbobenzoxyamino-acetiminoäthyläther-hydrochlorid<sup>7)</sup> in der erforderlichen Menge Methanol bei Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. unter Rückfluß, dampft nach 24 Stdn. i. Vak. ein und verrührt den Rückstand mit Wasser. Es scheiden sich 2.8 g *Ib* ab, die aus Nitromethan zu Säulen vom Schmp. 144° umkristallisiert werden.

$C_{16}H_{15}N_3O_2$  (281.3) Ber. C 68.31 H 5.37 N 14.94 Gef. C 68.42 H 5.30 N 15.05

Das Hydrochlorid kristallisiert beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die Äthanol. Lösung der Base in länglichen Plättchen, die nach dem Umlösen aus absol. Äthanol bei 222–223° unter Gasentwicklung schmelzen.

$C_{16}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl$  (317.8) Ber. C 60.47 H 5.08 Gef. C 60.56 H 4.99

Das Pikrat fällt aus der wäbr.-Äthanol. Lösung der Base oder des Hydrochlorids auf Zusatz von Pikrinsäure in Prismen, die nach dem Umkristallisieren aus wäbr. Äthanol ab 150° sintern und bei 196° schmelzen.

$C_{16}H_{15}N_3O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (510.4) Ber. N 16.47 Gef. N 16.78

2-[*p*-Tosylamino-methyl]-benzimidazol (*Ic*): Man löst 1.5 g *p*-Tosylamino-acetimino-äthyläther-hydrochlorid<sup>7)</sup> und 0.5 g *o*-Phenylendiamin in der jeweils notwendigen Menge absol. Methanol, erhitzt das Gemisch 2 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß, beläßt es 24 Stdn. bei Raumtemperatur und dampft i. Vak. ein. Beim Verreiben des Rückstandes mit Wasser kristallisieren 1.5 g *Ic*, die man aus Äthanol/Wasser (1:1) oder aus Nitromethan zu Prismen vom Schmp. 186° umlöst.

$C_{15}H_{15}N_3O_2S$  (301.4) Ber. C 59.78 H 5.02 N 13.94 Gef. C 59.70 H 5.08 N 14.11

Das Hydrochlorid, dargestellt durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die konz. Äthanol. Lösung der Base, kristallisiert aus Nitromethan in schmalen Plättchen vom Schmp. 207–208° (Zers.).

$C_{15}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$  (337.8) Ber. C 53.33 H 4.77 Gef. C 53.35 H 4.98

Pikrat: Aus Äthanol lange Prismen vom Schmp. 210°.

$C_{15}H_{15}N_3O_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$  (530.5) Ber. C 47.54 H 3.42 N 15.84  
Gef. C 47.52 H 3.45 N 16.01

2-[ $\alpha$ -(*p*-Tosylamino)-isopropyl]-benzimidazol (*Iic*): Das aus 3.2 g  $\alpha$ -[*p*-Tosylamino]-isobutyrimino-äthyläther-hydrochlorid<sup>7)</sup> und 1.0 g *o*-Phenylendiamin wie bei der Darstellung von *Ic* erhaltene Reaktionsprodukt löst man in wenig heißem Äthanol, aus dem im Verlaufe von 24 Stdn. 0.3 g  $\alpha$ -[*p*-Tosylamino]-isobutyramid (Schmp. und Misch-Schmp. 227–228°<sup>7)</sup>) kristallisieren, und scheidet aus dessen Mutterlauge durch vorsichtigen Zusatz von Wasser 2.7 g *Iic* ab, die aus Äthanol/Wasser (1:1) zu flachen Prismen vom Schmp. 188–189° umkristallisiert werden.

$C_{17}H_{19}N_3O_2S$  (329.4) Ber. C 61.98 H 5.81 N 12.76 Gef. C 61.85 H 5.93 N 12.52

Hydrochlorid: Aus verd. Salzsäure nadelförmige Prismen vom Schmp. 100–120° und 204–206°.

$C_{17}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl$  (365.9) Ber. C 55.80 H 5.51 Gef. C 55.65 H 5.71

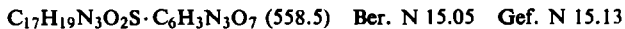
Hydrobromid: Aus Wasser flache Prismen vom Schmp. 105–115° und 216–218°.

$C_{17}H_{19}N_3O_2S \cdot HBr$  (410.3) Ber. C 49.76 H 4.91 Gef. C 49.68 H 4.90

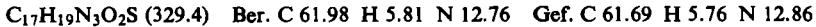
<sup>6)</sup> Alle Substanzen wurden zur Analyse bei 100°/15 Torr getrocknet.

<sup>7)</sup> M. MENGELBERG, Chem. Ber. 89, 1185 [1956].

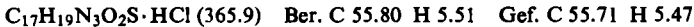
*Pikrat*: Aus Äthanol kurze Prismen und Polyeder vom Schmp. 214—215°.



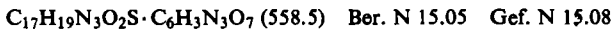
2-[*a*-(*p*-Tosylamino)-propyl]-benzimidazol (III c), aus 3.2 g *a*-[*p*-Tosylamino]-butyrimino-äthyläther-hydrochlorid<sup>7)</sup> und 1.0 g *o*-Phenylendiamin analog Ic dargestellt, kristallisiert aus Nitromethan in langen Prismen vom Schmp. 187—188°; Ausb. 2.9 g.



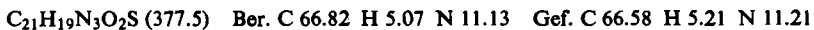
Das *Hydrochlorid*, analog dem Hydrochlorid von Ic dargestellt, kristallisiert aus Nitromethan in Tafeln, aus Methanol + Äther in Prismen vom Schmp. 188—189°.



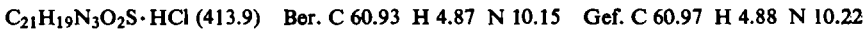
*Pikrat*: Aus Äthanol lange Prismen vom Schmp. 194—195°.



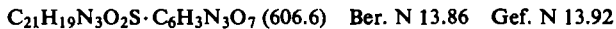
2-[*a*-(*p*-Tosylamino)-benzyl]-benzimidazol (IVc) wird aus 1.8 g *a*-[*p*-Tosylamino]-phenylacetimino-äthyläther-hydrochlorid<sup>7)</sup> und 0.5 g *o*-Phenylendiamin analog Ic mit 1.6 g Ausbeute erhalten. Es kristallisiert aus Äthanol in Polyedern vom Schmp. 169—171°.



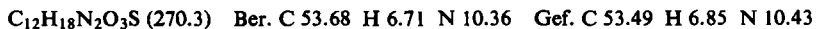
Das *Hydrochlorid*, dargestellt durch Erhitzen der Base mit äthanol. oder wäbr. Salzsäure, kristallisiert aus viel Nitromethan in Prismen vom Schmp. 221—222° (Zers.).



*Pikrat*: Aus Äthanol Polyeder und kurze Prismen vom Schmp. 204—205° (Zers.).

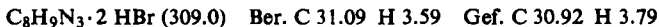


*a*-[*p*-Tosylamino]-*a*-methyl-butylamid: a) *a*-[*p*-Tosylamino]-*a*-methyl-butylimino-äthyläther-hydrochlorid<sup>3)</sup> wird auf 150° erhitzt, bis kein Äthylchlorid mehr entweicht, oder in der doppelten Gewichtsmenge konz. Schwefelsäure gelöst und nach 24 Stdn. auf Eis gegossen. Das zurückbleibende bzw. abgeschiedene Amid kristallisiert aus Äthanol in langen Prismen vom Schmp. 187—188°.



b) Das aus äquimolekularen Mengen Iminoäther-hydrochlorid und *o*-Phenylendiamin wie bei der Darstellung von Ic erhaltene Reaktionsprodukt wird mit Wasser gewaschen und danach in Äthanol gelöst, aus dem das Amid in Prismen vom Schmp. und Misch-Schmp. 187° kristallisiert.

2-Aminomethyl-benzimidazol (Ia): a) Man löst 1.0 g *Ib* unter Erwärmen in 5 ccm Eisessig und fügt bei Ausschluß von Feuchtigkeit 10 ccm einer 33-proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig zu. Nach 1 Stde. versetzt man mit Äther und saugt nach 24 Stdn. 1.1 g *Dihydrobromid* von *Ia* ab, die aus absol. Äthanol zu flachen Prismen vom Schmp. 264—265° umkristallisiert werden.



b) Man trägt in die Lösung von 0.5 g *Ic* in 80 ccm flüss. Ammoniak unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei -35° portionsweise 0.2 g Natrium ein, entfärbt die blaue Lösung mit Ammoniumchlorid und läßt bei Raumtemp. eindunsten. Der Rückstand wird in verd. Essigsäure gelöst, über Aktivkohle filtriert und durch Zusatz von Pikrinsäure in das *Dipikrat* verwandelt, das man aus viel Wasser zu 1.0 g Polyedern vom Schmp. 226° (Zers.) umkristallisiert. Das gleiche Salz wird aus dem nach a) dargestellten Dihydrobromid und Pikrinsäure erhalten.



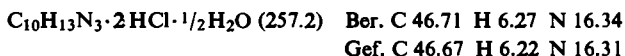
Das *Dihydrochlorid*, dargestellt durch Zersetzung des Dipikrats mit verd. Salzsäure und Benzol, kristallisiert aus Äthanol in flachen Prismen vom Schmp. 120° und 267–268° (Lit. 2): 267°). Es liefert mit Pikrinsäure das Dipikrat zurück.



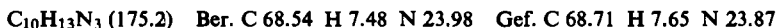
2-[ $\alpha$ -Amino-isopropyl]-benzimidazol (IIa) wird analog Ia aus dem *Tosyl-Derivat IIc* dargestellt und als *Dipikrat* isoliert, das aus Äthanol in Polyedern vom Schmp. 210° kristallisiert; Ausb. 80% d. Th.



Das *Dihydrochlorid*, dargestellt durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Äthanol. Lösung der aus dem Reaktionsprodukt mit Chloroform isolierten Base oder durch Zerlegung des Dipikrats mit verd. Salzsäure und Benzol, kristallisiert aus absol. Äthanol in Prismen und Polyedern vom Schmp. 125° und 235–238°. Es liefert mit Pikrinsäure das Dipikrat zurück.



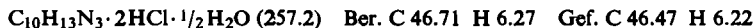
Die aus dem Dihydrochlorid durch Zerlegung mit Ammoniak und Chloroform dargestellte freie Base kristallisiert aus Nitromethan in Prismen vom Schmp. 236°. Sie läßt sich mit Äthanol. Salzsäure in das Dihydrochlorid, mit Pikrinsäure in das Dipikrat umwandeln.



2-[ $\alpha$ -Amino-propyl]-benzimidazol (IIIa) wird analog Ia aus dem *Tosyl-Derivat IIIc* mit 80% Ausb. erhalten und als *Monopikrat* isoliert, das man aus Äthanol zu flachen Prismen vom Schmp. 218–219° (Zers.) umkristallisiert.



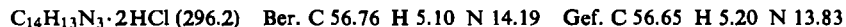
Zur Darstellung des *Dihydrochlorids* wird das Monopikrat mit verd. Salzsäure und Benzol zerlegt oder die dem Reaktionsprodukt mit Chloroform entzogene Base in Äthanol. Salzsäure gelöst, i. Vak. eingedampft, der Rückstand durch Verreiben mit Äthylacetat zur Kristallisation gebracht und aus Äthanol. Salzsäure zu kleinen Polyedern und Plättchen vom Schmp. 165–166° umgelöst. Das Dihydrochlorid bildet mit Pikrinsäure das Monopikrat zurück.



2-[ $\alpha$ -Amino-benzyl]-benzimidazol (IVa), analog Ia aus dem *Tosyl-Derivat IVc* mit 80% Ausb. dargestellt, bildet ein *Monopikrat*, das aus Nitromethan in flachen Prismen vom Schmp. 179–181° (Zers.) kristallisiert.



*Nachtr. b. d. Korr.:* Das *Dihydrochlorid* wird aus dem Monopikrat auf dem üblichen Wege dargestellt und durch Umfällen aus Äthanol. Salzsäure mit Äther gereinigt; Schmp. 227–229° (Zers.).



Die aus dem Dihydrochlorid mit Ammoniak/Chloroform freigesetzte Base kristallisiert aus Nitromethan in Prismen vom Schmp. 201–203°.

