

HANS R. HENSEL

## Zur Kenntnis des Benzimidazol-aldehyds-(2)

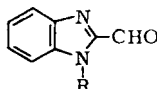
Aus dem Farbenforschungslaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG,  
Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 5. November 1964)

Aus Benzimidazol-aldehyden-(2) mit unsubstituiertem Imidwasserstoff werden durch Umsetzung mit aliphatischen und cycloaliphatischen sekundären Aminen kristalline Verbindungen erhalten, die als Aminale mit pentacyclischer Struktur anzusprechen sind. Auch für den Benzimidazol-aldehyd-(2) wird — nach Vergleichen mit seinem *N*-Methylderivat — eine cyclische Halbaminform diskutiert.

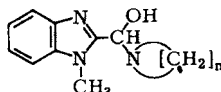
Wie zahlreiche heterocyclische Aldehyde mit Imidwasserstoff ist auch der Benzimidazol-aldehyd-(2)<sup>1-3</sup> (I) eine hochschmelzende (235°) Verbindung, deren Aldehydfunktionen weitgehend maskiert sind. Zugleich beobachtet man eine sehr geringe Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln<sup>4</sup> außer in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und ähnlichen polaren Medien, deren entassoziierende Wirkung bekannt ist<sup>5</sup>.

Benzimidazol-aldehyd-(2) unterscheidet sich in seinen Eigenschaften deutlich von seinem *N*-Methyl-Derivat (II); besonders aufschlußreich ist das Verhalten gegenüber sekundären Aminen.



I: R = H

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



IIIa: n = 4

IIIb: n = 5

*N*-Methyl-benzimidazol-aldehyd-(2) (II) bildet, ebenso wie Pyridin-aldehyd-(2)<sup>6</sup>, mit Pyrrolidin und Piperidin Halbaminale (III), die beim Vereinigen der Komponenten in ätherischer Lösung spontan und quantitativ in kristalliner Form ausfallen. Sie lassen sich zwar aus verdünnten Alkoholen oder aus Aceton umkristallisieren, sind aber nicht sehr beständig.

Anders verhält sich der Benzimidazol-aldehyd-(2), der über einen Imidwasserstoff verfügt. Er bildet mit sekundären Aminen schön kristallisierende, beständige, meist

1) CH. F. HUEBNER, R. LOHMAR, R. J. DIMLER, ST. MOORE und K. P. LINK, J. biol. Chemistry **159**, 503 [1945].

2) BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. H. SPÄNIG und H. R. HENSEL), Dtsch. Bundes-Pat. 942 327 [1953], C. **1957**, 549.

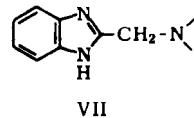
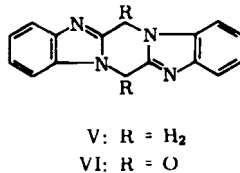
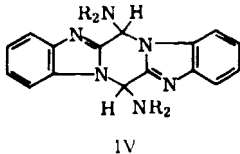
3) H. BAGANZ, Angew. Chem. **68**, 151 [1956]; BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. H. BAGANZ), Dtsch. Bundes-Pat. 1 025 416 [1956], C. **1958**, 9913.

4) CH. HUEBNER, K. P. LINK und Mitarbb., l. c.<sup>1)</sup>: „Because of the great insolubility of the aldehyde in organic solvents no suitable recrystallisation medium could be found. . .“

5) A. LÜTTRINGHAUS und H.-W. DIRKSEN, Angew. Chem. **75**, 1059 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 260 [1964].

6) R. KUHN und H. R. HENSEL, Chem. Ber. **86**, 1341 [1953].

oberhalb von 200° schmelzende Verbindungen, die keinen Sauerstoff enthalten. Dennoch weisen die Analysen auf Kondensationsprodukte aus Aldehyd und Amin im Molverhältnis 1:1. Da es — im Gegensatz zum Benzimidazol-aldehyd-(2) — gut lösliche Verbindungen sind, ist eine Molekulargewichtsbestimmung nach den klassischen Methoden möglich und ausreichend genau. Die Werte beweisen, daß sich die Kondensationsprodukte aus je 2 Moll. Aldehyd und Amin zusammensetzen. Wir nehmen an, daß es sich um cyclische Aminale (IV) handelt.



Derartige Cyclisierungen in der Benzimidazolreihe unter Ausbildung eines pentacyclischen Systems mit zentralem Piperazinring sind bereits beschrieben. So erhielten H. SKOLNIK, J. G. MILLER und A. R. DAY<sup>7)</sup> bei der Einwirkung von Natriumäthylat auf 2-Chlormethyl-benzimidazol eine oberhalb von 300° schmelzende Verbindung, die sie als „Dibenzamido-[1.2-*a*:1'.2'-*d*]-piperazin“ (V) bezeichneten. Auch R. A. B. COPELAND und A. R. DAY<sup>8)</sup> erhielten beim Versuch, das Chlorid der Benzimidazol-carbonsäure-(2) herzustellen, ein gelbes pentacyclisches Dicarbonsäureamid (VI).

Ebenso wie Benzimidazol-aldehyd-(2) selbst verhalten sich auch seine im Benzolring substituierten Derivate. An Aminen sind neben Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin auch offenkettige Dialkylamine eingesetzt worden. Sekundäre aromatische Amine reagieren dagegen nicht in der beschriebenen Weise. Die Aminale IV werden durch einstündiges Erwärmen in einem Überschuß des Amins in Ausbeuten von 60–70% erhalten. Sie entstehen auch, wenn man statt der Aldehyde die entsprechenden 2-Dichlormethyl-benzimidazole, die Vorstufen der Aldehydsynthese nach BAGANZ<sup>3)</sup>, einsetzt.

Die cyclischen Aminale IV sind gegen Alkalien bei Raumtemperatur beständig. Beim Kochen mit alkoholischer Lauge spalten sie das sekundäre Amin ab. Mit äthanolischer Natronlauge konnten wir die Dinatriumverbindung der Benzimidazol-carbonsäure-(2) isolieren und die freie Säure mit Diazomethan in den *N*-Methylbenzimidazol-carbonsäure-(2)-methylester überführen.

Aufschlußreich ist besonders die katalytische Hydrierung. Mit Palladiumkohle nehmen die cyclischen Aminale IV bei Raumtemperatur exakt 2 Moll. Wasserstoff auf und gehen in Derivate des 2-Aminomethyl-benzimidazols (VII) über, die man auch aus I und dem betreffenden Amin unter hydrierenden Bedingungen (Raney-Nickel, 20 atü, 50°) direkt erhält.

Hydriert man beispielsweise das aus Benzimidazol-aldehyd-(2) und *n*-Dibutylamin erhaltene Aminoal IV d vom Schmp. 208° (s. Tab. S. 1332) in Tetrahydrofuran/Methanol, so erhält man nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff 2-Dibutylaminomethyl-benzimidazol vom Schmp. 133°. Die Verbindung, die mit einem aus 2-Chlormethyl-benzimidazol nach A. BLOOM

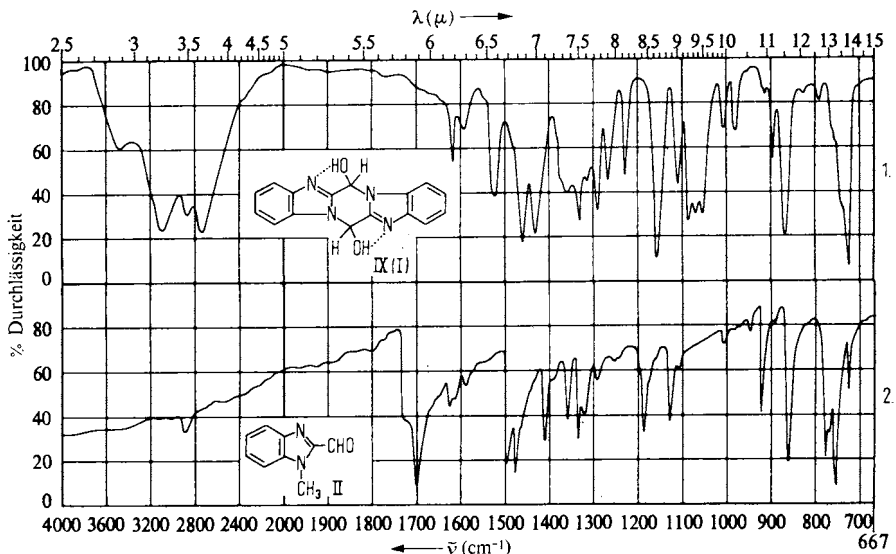
<sup>7)</sup> J. Amer. chem. Soc. **65**, 1854 [1943].

<sup>8)</sup> J. Amer. chem. Soc. **65**, 1072 [1943].

und A. R. DAY<sup>9)</sup> hergestellten Vergleichsprodukt identisch ist, unterscheidet sich nicht nur durch den niedrigeren Schmelzpunkt von dem Piperazinderivat, sie zeigt auch ein geringeres Kristallisationsvermögen und ist viel leichter löslich.

Mineralsäuren spalten die Aminerale IV unter Rückbildung der Komponenten. Schon mit verdünnter Essigsäure bei Raumtemperatur wird I in wenigen Sekunden zurückgebildet. Diese glatte Hydrolyse, bei der nach älteren Erfahrungen an Aminen der Benzo- $\alpha$ -pyran-Reihe<sup>10, 11)</sup> eine tiefgreifende strukturelle Veränderung unwahrscheinlich ist, ließ einen engen konstitutionellen Zusammenhang zwischen den cyclischen Aminen und dem Aldehyd erwarten.

Weitere Aufschlüsse bezüglich der Konstitution der Reaktionsprodukte bzw. von I erhoffen wir aus spektroskopischen Vergleichen (Abbild. 1 und 2). Weder bei den Aminen (IV) noch beim Benzimidazol-aldehyd-(2) (I) erkennt man eine NH-Bande bei  $3 \mu$ . Bei I vermißt man außerdem die CO-Bande, die beim *N*-Methyl-Derivat (II) deutlich zu erkennen ist ( $5.9 \mu$ <sup>12)</sup>). Da bei I im Bereich von  $3 \mu$  auch keine Schwingung einer nicht assoziierten OH-Gruppe auftritt, muß man annehmen, daß der Aldehyd I in einer Form vorliegt, in der die OH- bzw. NH-Wasserstoffatome weitgehend verbrückt sind. Eine breite, in drei Teilbanden gegliederte Absorptionszone bei  $3.5-4.5 \mu$  paßt ohne Widerspruch in dieses Bild.



Abbild. 1 und 2. IR-Spektren (KBr) von Benzimidazol-aldehyd-(2) (I bzw. IX) und von *N*-Methyl-benzimidazol-aldehyd-(2) (II) Perkin-Elmer, Modell 21.

Interessant ist ein IR-Vergleich mit den Benzimidazoinen (VIIIa, b), die man aus den Aldehyden I und II in heißer Dimethylformamidlösung auf Zusatz von  $\text{CN}^-$ -

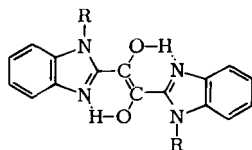
<sup>9)</sup> J. org. Chemistry **4**, 14 [1939].

<sup>10)</sup> R. KUHN, H. R. HENSEL und D. WEISER, Liebigs Ann. Chem. **611**, 83 [1958].

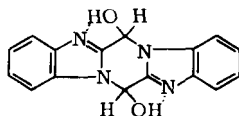
<sup>11)</sup> H. R. HENSEL, Liebigs Ann. Chem. **611**, 97 [1958].

<sup>12)</sup> E. J. POZIOMEK, R. H. POIRIER, R. D. MORIN und T. F. PAGE JR., J. org. Chemistry **28**, 1411 [1963].

Ionen als goldgelbe, kristalline Verbindungen erhält<sup>13)</sup>. Daß sie ebenso wie das  $\alpha$ -Pyridoin<sup>14-17)</sup> in der durch Wasserstoffbrücken stabilisierten Endiolform vorliegen, ergibt sich aus dem IR-Spektrum. Bei beiden Benzimidazoinen fehlt die charakteristische Carbonylbande der Hydroxyketon-Form. Eine deutliche Bande bei  $3 \mu$  zeigt vermutlich freie NH-Gruppen im Benzimidazoin (VIIIa) an.



VIIIa; R = H

VIIIb; R = CH<sub>3</sub>

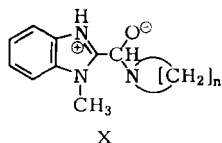
IX

Für den Benzimidazol-aldehyd-(2) nehmen wir auf Grund der chemischen und physikalischen Beobachtungen die Formel eines cyclischen Halbaminals (IX) an, in dem die Hydroxylwasserstoffatome nach den tertiären Stickstoffatomen hin assoziiert sind.

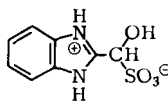
Im Falle des Imidazol-aldehyds-(4) (Schmp. 174°) sind polare Formen diskutiert<sup>18)</sup> und gegenüber älteren Auffassungen von einer möglichen Hydroxymethylenform<sup>19)</sup> vorgezogen worden.

Im Lichte der neueren Erfahrungen ziehen wir auch für die Halbaminale III eine polare Formulierung (X) in Betracht. Sie würde die salzähnlichen Eigenschaften jener Verbindungen, ihre spontane Ausfällung aus ätherischer Lösung und ihre Wasserlöslichkeit verständlich machen.

Eine betainartige Verbindung (XI) entsteht schließlich auch bei der Einwirkung von Hydrogensulfid auf Benzimidazol-aldehyd-(2). Man erhält sie beim Ansäuern der wäßrigen Lösung kristallin und analysenrein. Da vorher die Nebenprodukte der Aldehyddarstellung als unlösliche Begleitstoffe abgetrennt werden können, ist dies die Methode der Wahl, um den Aldehyd rein zu gewinnen. Gegen verdünnte Mineral-säuren ist das Betain XI auch bei höherer Temperatur beständig. Trägt man es in eine wäßrige KCN-Lösung ein, so löst es sich zunächst. Nach kurzer Zeit scheiden sich die goldgelben Kristalle des Benzimidazoins (VIIIa) ab.



X



XI

<sup>13)</sup> BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. H. SPÄNIG und H. R. HENSEL), Dtsch. Bundes-Pat. 947 610 [1955], C. 1957, 2333.

<sup>14)</sup> F. CRAMER und W. KRUM, Chem. Ber. 86, 1586 [1953].

<sup>15)</sup> B. EISTERT und H. MUNDER, Chem. Ber. 88, 215 [1955].

<sup>16)</sup> W. LÜTTKE und H. MARSEN, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 57, 680 [1953].

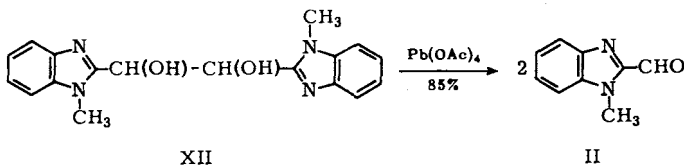
<sup>17)</sup> H. R. HENSEL, Angew. Chem. 65, 491 [1953]; vgl. E. H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVA, S. 555/6, Elsevier Publ. Comp., London 1957.

<sup>18)</sup> R. A. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 71, 3472 [1949].

<sup>19)</sup> W. HUBBALL und F. L. PYMAN, J. chem. Soc. [London] 1928, 21.

Gegen eine konventionelle Konstitutionsformel spricht auch die große Zahl der vergeblichen Versuche, den Benzimidazol-aldehyd-(2) zu methylieren. Der Aldehyd löst sich zwar in starken Alkalien, dennoch konnten wir mit Dimethylsulfat weder nach den klassischen Methoden in Natronlauge, noch in Dimethylformamid mit Bariumhydroxyd nach R. KUHN und H. TRISCHMANN<sup>20)</sup> definierte Produkte erhalten. Auch Diazomethan, in Dimethylformamid/Äther angewandt, liefert kein Methylierungsprodukt. Ähnliche Beobachtungen hatte BAGANZ<sup>21)</sup> an den Acetalen gemacht. Benzimidazol-aldoxim-(2), das man am besten aus der Dichlormethylverbindung herstellt, läßt sich nach unseren Erfahrungen weder mit Dimethylsulfat in NaOH noch mit Diazomethan methylieren. 2-Methyl-benzimidazol kann man zwar mit Dimethylsulfat in das 1.2-Dimethyl-benzimidazol überführen<sup>22)</sup>, für eine Methylierung mit Diazomethan in Äther ist die Acidität des Imidwasserstoffs indessen nicht ausreichend. Damit bestätigen sich die von R. GOMPPER<sup>23)</sup> in der Imidazolreihe gemachten Erfahrungen. Eine Ausnahme macht die Benzimidazol-carbonsäure-(2), aus der wir mit Diazomethan in glatter Reaktion den *N*-Methyl-benzimidazol-carbonsäure-(2)-methylester erhalten haben. Auch die Hydrogensulfitverbindung XI reagiert mit 2 Moll. Diazomethan unter Austausch zweier acider H-Atome gegen Methylgruppen.

*N*-Methyl-benzimidazol-aldehyd-(2) (II), bisher durch Oxydation von 1.2-Dimethylbenzimidazol mit Selendioxyd<sup>22)</sup> oder mit 26% Ausbeute durch Oxydation der 2-Hydroxymethyl-Verbindung mit Kaliumpersulfat in Gegenwart von Silber Salzen erhalten<sup>24)</sup>, haben wir durch Kondensation von *N*-Methyl-*o*-phenyldiamin mit Weinsäure zum Glykol XII und anschließende Spaltung mit Bleitetraacetat mit 75% Gesamtausbeute dargestellt. Der Aldehyd



übt eine starke Wirkung auf die Nasenschleimhäute aus und reizt zum Niesen. Im Gegensatz zum Benzimidazol-aldehyd-(2) setzt er sich mit Carbonylreagenzien spontan um und läßt sich zur *N*-Methyl-benzimidazol-carbonsäure-(2)<sup>25)</sup> oxydieren.

Herrn Dr. W. BRÜGEL, Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, danke ich für die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren.

20) Chem. Ber. 96, 284 [1963].

21) H. BAGANZ und J. PFLUG, Chem. Ber. 89, 689 [1956].

22) M.-TH. LE BRIS und H. WAHL, Bull. Soc. chim. France 1959, 343.

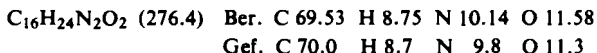
23) Chem. Ber. 93, 187 [1960].

24) D. D. DALGATOW und A. M. SIMONOV, J. allg. Chem. [russ.] 33, 1007 [1963].

25) P. W. ALLEY und D. A. SHIRLEY, J. org. Chemistry 23, 1791 [1958].

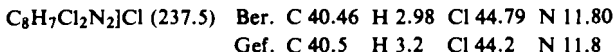
## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*)

*Benzimidazol-aldehyd-(2)-dibutylacetal*: Zu einer Lösung von 9.0 g Natrium in 250 ccm absol. Äthanol gibt man 21.6 g (200 mMol) *o*-Phenylendiamin und 52 g (200 mMol) *Dibutyl-oxyessigsäure-butylester*<sup>26)</sup>, destilliert das Lösungsmittel ab und erhitzt den Rückstand 2 Stdn. auf 150°, wobei gegen Ende der Umsetzung Vakuum angelegt wird. Man kocht den dunklen Rückstand mit Äthanol aus, klärt mit Aktivkohle und fällt mit Wasser (Ausb. 35 g = 63%). Aus Äthanol farblose, perlmutterartig schimmernde Blättchen, Schmp. 128°.

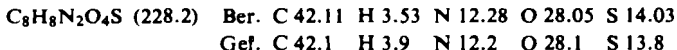


Analog erhält man mit *Diäthoxyessigsäure-äthylester Benzimidazol-aldehyd-(2)-diäthylacetal*, Schmp. 173°, identisch mit dem von H. BAGANZ<sup>21)</sup> aus 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan erhaltenen Produkt.

*2-Dichlormethyl-benzimidazol-hydrochlorid*: Man löst 324 g (3.00 Mol) *o*-Phenylendiamin in 2.7 l 20-proz. Salzsäure, fügt 516 g (4.00 Mol) *Dichloressigsäure* zu und kocht das Gemisch 20 Stdn. unter Rückfluß<sup>3)</sup>. Das Umsetzungsprodukt kristallisiert beim Abkühlen aus, Ausb. 436 g (61%). Durch Einengen der Mutterlauge werden noch weitere 60 g erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe mehrmals mit Aceton gewaschen; Schmp. 169–171°.



*Benzimidazol-aldehyd-(2), Hydrogensulfitverbindung (XI)*: 29.2 g (200 mMol) rohen *Benzimidazol-aldehyd-(2)*, hergestellt durch Hydrolysieren des vorstehenden Hydrochlorids mit überschüss. Natriumacetat in wäbr. Lösung (pH 6, 80–90°), erwärmt man in einem Gemisch von je 100 ccm Dimethylformamid und 40-proz. wäbr. *Natriumhydrogensulfitlösung* 1/2 Stde. auf 80–100°, verdünnt mit 500 ccm heißem Wasser und filtriert vom ungelösten braunen Rückstand (5.0 g). Aus dem Filtrat erhält man durch Zugabe von Salzsäure bis pH 6 eine farblose, kristalline Fällung: 35 g (77%) kurze Prismen, die bei 195–200° sintern, ohne zu schmelzen.

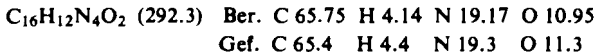


Das *Betain XI* ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln, einschließlich Dimethylformamid, kaum löslich. Gegen Mineralsäuren ist es beständig. Durch Lösen in *Natronlauge* und Ansäuern erhält man *Benzimidazol-aldehyd-(2)* vom Schmp. 234° (Lit.<sup>3)</sup>: 232°, Lit.<sup>1)</sup>: 235°).

*Benzimidazoin (VIIIa)*

a) Man löst 2.9 g (20 mMol) *I* in 50 ccm Dimethylformamid (80–100°) und fügt einen Tropfen wäbr. *KCN*-Lösung zu. In exothermer Reaktion scheiden sich 2.5 g (86%) tiefgelbe Kristalle ab, die man zur Analyse mit Äthanol auskocht, Schmp. 217°.

b) 2.5 g *XI* trägt man in eine Lösung von 0.5 g *KCN* in 50 ccm 50-proz. Äthanol ein und erwärmt 10 Min. auf dem Dampfbad. Es tritt zunächst Lösung ein, dann scheiden sich 1.2 g (75%) gelbe Kristalle ab, die zur Analyse aus Dimethylformamid/Aceton umgelöst werden; Schmp. 219°.



\*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sie wurden im allgemeinen im Berl-Block, in einigen Fällen in einem Leitz-Thermomikroskop ermittelt.

<sup>26)</sup> BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. H. SPÄNIG und H. R. HENSEL), Dtsch. Bundes-Pat. 945983 [1954], C. 1957, 266.

*N,N'*-Dimethyl-benzimidazoin (VIIIb): Man erwärmt eine Lösung von 1.0 g II in 20 ccm Äthanol 10 Min. mit 0.1 g KCN in 2 ccm Wasser. Aus Dimethylformamid/Aceton kristallisieren gelbe Prismen, die bei 210° zu gedrungenen Säulen sublimieren, Schmp. 271—272° (Zers.). Die Kristalle sind im Polarisationsmikroskop stark pleochroitisch von Blaußgelb nach Orange und zeigen im auffallenden Licht reversible thermochrome Eigenschaften: Sie werden bei 200° scharlachrot und verblassen beim Abkühlen wieder nach Gelb.

$C_{18}H_{16}N_4O_2$  (320.3) Ber. C 67.48 H 5.03 N 17.49 O 9.99  
Gef. C 67.4 H 5.6 N 17.3 O 10.4

*Benzimidazol-aldehyd-(2)-oxim*: 24 g (100 mMol) 2-Dichlormethyl-benzimidazol-hydrochlorid und 7.0 g Hydroxylamin-hydrochlorid kocht man in 300 ccm 30-proz. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß und puffert anschließend mit einer wäßr. Natriumacetatlösung auf pH 6. Die Fällung wird abgesaugt (15 g = 93%) und zuerst aus 50-proz. Äthanol, dann aus Äthanol/Benzol (1:2) umkristallisiert. Farblose lange Nadeln, die bei 210—215° zu gedrungenen 6-seitigen Säulen sublimieren und dann bei 287—288° schmelzen.

$C_8H_7N_3O$  (161.2) Ber. C 59.62 H 4.38 N 26.07 O 9.93  
Gef. C 59.4 H 4.5 N 25.9 O 10.2

*Aminalisierung der heterocyclischen Aldehyde zu den 6H.13H-Pyrazino[1.2-a:4.5-a']bis-benzimidazolen IV<sup>27)</sup>*

*Verfahren a)*: 14.8 g (100 mMol) I werden in 50 ccm Piperidin eingetragen. Man erwärmt 1 Stde. auf dem Dampfbad (70—80°), kühlt im Eisbad ab und verdünnt mit 30 ccm Äthanol. Es fällt ein farbloses kristallines Produkt aus (9.0 g). Weitere 6.0 g erhält man beim Einengen der Mutterlauge durch Ausfällen mit Aceton; zusammen 70% IVf. Aus Dimethylformamid/Wasser oder Chloroform/Aceton farblose Prismen vom Schmp. 232° (Zers.).

$C_{26}H_{30}N_6$  (426.6) Ber. C 73.21 H 7.09 N 19.70  
Gef. C 74.7 H 6.9 N 20.2  
Mol.-Gew. 436 (nach RAST), 435 (kryoskop. in Naphthalin)

*Verfahren b)*: Zu einer Suspension von 72 g (300 mMol) 2-Dichlormethyl-benzimidazol-hydrochlorid in 100 ccm Äthanol läßt man unter Kühlung bei 50° 140 g Diäthylamin innerhalb von 30 Min. zulaufen, rührt danach noch 1 Stde. bei 50° und läßt auf 10° abkühlen. Man saugt den Kristallbrei aus einem Gemisch des Reaktionsproduktes mit Diäthylamin-hydrochlorid ab und wäscht mit Wasser und Aceton. Ausb. 35 g (58%) IVb. Aus Chloroform/Aceton farblose Prismen vom Schmp. 189° (Zers.).

$C_{24}H_{30}N_6$  (402.5) Ber. C 71.61 H 7.51 N 20.88  
Gef. C 71.5 H 7.5 N 21.0  
Mol.-Gew. 400 (nach RAST), 405, 397 (kryoskop. in Naphthalin)

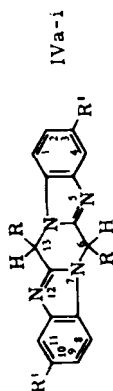
Die in der Tab. aufgeführten Verbindungen stellte man analog dar.

#### *Hydrolyse der Aminale*

a) 4.0 g (10 mMol) IVb werden unter Schütteln in 100 ccm 50-proz. Essigsäure eingetragen (20°). Die Verbindung löst sich zunächst. Schon nach 10 Sek. beginnen sich 3.5 g feinkristallines farbloses I abzuscheiden; Schmp. 234°.

b) 2.7 g (5.0 mMol) IVd gibt man zu einer Lösung von 1.1 g (10 mMol) Phenylhydrazin in 100 ccm 50-proz. Essigsäure und erwärmt nach Zugabe von 5 ccm konz. Salzsäure 10 Min.

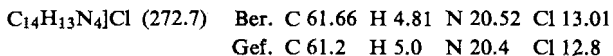
<sup>27)</sup> Zur Nomenklatur des pentacyclischen Systems vgl. Ring Index der Amer. chem. Soc. (Washington 1960), S. 767, Nr. 5547.

Dargestellte 6*H*-13*H*-Pyrazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]bisbenzimidazole 27)

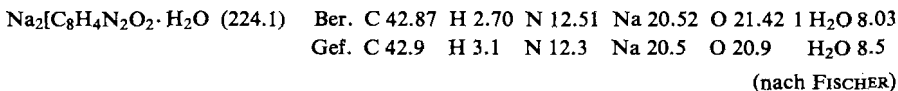
Verbindung	R	R'	Schmp.	Verfahren % Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse
IVa	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	220—222°	b) 63	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> (346.4)	Ber. C 69.34 H 6.40 N 24.26 Gef. C 69.0 H 6.0 N 24.2
IVb	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	189° (Zers.)	a) 67 b) 58		
IVc	N(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	198—199° (Zers.)	a) 42 b) 72	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> (458.6)	Ber. C 73.32 H 8.35 N 18.33 Gef. C 73.0 H 8.5 N 18.6
IVd	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	208°	a) 48 b) 69	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> (514.7)	Ber. C 74.66 H 9.01 N 16.33 Gef. C 74.5 H 9.1 N 16.3
IVe	Pyrrolidino-	H	203—205°	b) 82	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> (398.5)	Ber. C 72.33 H 6.57 N 21.09 Gef. C 71.8 H 6.5 N 21.6
IVf	Piperidino-	H	232° (Zers.)	a) 70 b) 62		
IVg	Morpholino-	H	256° (Zers.)	b) 61	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> (430.5)	Ber. C 66.95 H 6.09 N 7.43 O 19.52 Gef. C 67.1 H 6.2 N 7.4 O 19.5
IVh	Piperidino-	Cl	239° (Zers.)	a) 64	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> (495.4)	Ber. C 63.04 H 5.70 Cl 14.32 N 16.97 Gef. C 62.9 H 5.7 Cl 14.28 N 17.05
IVi	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	191° (Zers.)	a) 64	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> (471.4)	Ber. C 61.15 H 5.99 Cl 15.04 N 17.83 Gef. C 61.3 H 6.12 Cl 15.02 N 17.7



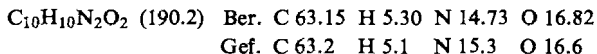
auf 50–60°. Beim Abkühlen scheiden sich in gelben Prismen 2.5 g *Hydrochlorid des Benzimidazol-aldehyd-(2)-phenylhydrazons* ab, Schmp. 275° (Zers.).



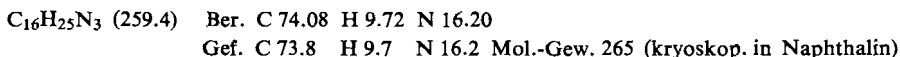
*Abbau mit methanolischer Natronlauge*: 20 g (50 mMol) *IVb* erwärmt man in 300 ccm 10-proz. methanol. *Natronlauge* 2 Stdn. unter Rückfluß. Dabei wird Diäthylamin frei, im Destillat als Hydrochlorid (Schmp. 224°) nachweisbar. Beim Abkühlen kristallisieren 7.0 g *Dinatriumsalz der Benzimidazol-carbonsäure-(2)* aus.



4.0 g *Dinatriumsalz* werden in 30 ccm Wasser gelöst und mit 17.5 ccm 1 *n* HCl austitriert. Dabei fällt *Benzimidazol-carbonsäure-(2)* aus: Schmp. 170° (Zers.), 3.0 g. Sie wird in eine aus 7.0 g *N*-Nitrosomethylharnstoff in 200 ccm Äther bereitete *Diazomethan*-Lösung eingetragen. Aus Benzol/Cyclohexan *1-Methyl-benzimidazol-carbonsäure-(2)-methylester*, Schmp. 88°.

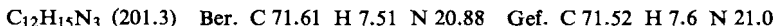


*Hydrierung*: 15.4 g (30 mMol) *IVd* werden in einem Gemisch von je 300 ccm Methanol und peroxydfreiem Tetrahydrofuran gelöst und in Gegenwart von 25-proz. Palladium/Bariumsulfat in der Schüttelbirne mit geringem  $\text{H}_2$ -Überdruck bei 25° geschüttelt. Nach Aufnahme von 1340 ccm  $\text{H}_2$  (60 mMol) innerhalb von 2 Stdn. bleibt die Hydrierung stehen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 15 g *2-Dibutylaminomethyl-benzimidazol* als mikrokristalline Verbindung vom Schmp. 133°. Im Gegensatz zu den Aminen (IV) ist dieses Amin in Methanol, Aceton und sogar in Äther spielend löslich.



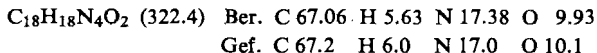
Die Verbindung zeigt mit einem aus 4.5 g *2-Chlormethyl-benzimidazol* und 10 g *Dibutylamin* in 30 ccm Äthanol (2 Stdn., 50–60°) nach A. BLOOM und A. R. DAY<sup>9)</sup> hergestellten Präparat keine Schmp.-Depression.

10 g (25 mMol) *IVe* hydriert man in 200 ccm Methanol/Tetrahydrofuran (1:1) mit 15 g 5-proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>.  $\text{H}_2$ -Aufnahme 1080 ccm (48.3 mMol) nach 50 Min. Als Abdampfdruckstand erhält man 10 g *2-Pyrrolidinomethyl-benzimidazol*, Schmp. 144°.



Die gleiche Verbindung erhält man durch Schütteln von 35 g *Benzimidazol-aldehyd-(2)* in 200 ccm *Pyrrolidin* im Autoklaven in Gegenwart von Raney-Nickel und *Wasserstoff* (20 atü) bei 40–50°. Ausb. 32 g.

*Bis-[N-methyl-benzimidazolyl-(2)]-glykol (XII)*: 61 g (500 mMol) *N-Methyl-o-phenylendiamin* und 38 g (250 mMol) *Weinsäure* kocht man in 250 g 40-proz. Schwefelsäure 2 Tage unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, verdünnt auf 2 l und stellt mit NaOH neutral. Das Umsetzungsprodukt fällt kristallin an, Schmp. 261°, Ausb. 71 g (88%).



*N-Methyl-benzimidazol-aldehyd-(2) (II)*: 64.4 g (200 mMol) *XII* werden in einem Gemisch von 200 ccm Eisessig und 400 ccm Benzol suspendiert und unter Kühlung auf 0–5° und Rühren

im Laufe von einer Stde. mit 100 g frisch hergestelltem essigfeuchtem *Bleitetraacetat* (Gehalt 65 %) versetzt. Das Glykol geht in Lösung. Man rührt noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur, trennt die Schichten, extrahiert die Benzolschicht mit verd. Salzsäure und stellt die vereinigten wäbr. Auszüge durch Zutropfen von NaOH unter Köhlen (10–20°) auf pH 6 ein. Dabei fallen 54.5 g *II* kristallin aus (85 bzw. 75%, bez. auf *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin). Aus Cyclohexan farblose 4-seitige Blättchen, Schmp. 123.5° (Lit.<sup>22</sup>): 110°).

$C_9H_8N_2O$  (160.2) Ber. C 67.48 H 5.03 N 17.49 O 9.99  
Gef. C 67.8 H 5.1 N 17.3 O 10.0

*Oxim*: Aus 30-proz. Äthanol Schmp. 223–224° (Lit.<sup>22</sup>): 205°).

$C_9H_9N_3O$  (175.2) Ber. C 61.70 H 5.18 N 23.99 O 9.13  
Gef. C 61.8 H 5.2 N 24.2 O 9.0

*Thiosemicarbazon*: Aus Dimethylformamid/Wasser (5:1) Schmp. 258° (Zers.).

$C_{10}H_{11}N_3S$  (233.2) Ber. C 51.49 H 4.75 N 30.03 S 13.72  
Gef. C 50.9 H 4.9 N 29.8 S 13.4

*Oxydation zu N-Methyl-benzimidazol-carbonsäure-(2) (Na-Salz)*: In eine aus 17 g (100 mMol)  $AgNO_3$  und 8 g NaOH in 250 ccm Wasser hergestellte Suspension von Silberhydroxyd trägt man unter Rühren bei 0–5° allmählich 8 g (50 mMol) *N*-Methyl-benzimidazolaldehyd-(2) ein, läßt über Nacht bei Raumtemperatur ausreagieren, filtriert vom metallischen Silber ab und engt das Filtrat i. Vak. ein. Man erhält perlmutterartig glänzende Schuppen (6.7 g) des Natriumsalzes der *N*-Methyl-benzimidazol-carbonsäure-(2). Zur Analyse wäscht man mit verd. Aceton aus.

$Na[C_9H_7N_2O_2]$  (198.2) Ber. C 54.54 H 3.56 Na 11.61 N 14.14 O 16.15  
Gef. C 53.9 H 3.8 Na 12.1 N 13.8 O 16.4

*Piperidino-[N-methyl-benzimidazolyl-(2)]-carbinol (IIIb)*: Man löst 2.4 g (15 mMol) *II* in 150 ccm Äther und fügt unter Schütteln 2 ccm *Piperidin* zu. Nach wenigen Sek. scheidet sich ein farbloses grobkörniges Kristallinat ab. Man läßt noch 10 Min. stehen, saugt ab und wäscht mit Äther. Ausb. 3.5 g (95%). Die Verbindung löst sich gut in Äthanol, Benzol und Chloroform, mäßig in Wasser, Aceton; sie läßt sich aus Aceton oder aus Äthanol/Wasser (1:5) umkristallisieren: lange Prismen, Schmp. 108°.

$C_{14}H_{19}N_3O$  (245.3) Ber. C 68.54 H 7.81 N 17.13 O 6.52  
Gef. C 68.8 H 8.0 N 16.5 O 6.9

*Pyrrolidino-[N-methyl-benzimidazolyl-(2)]-carbinol (IIIa)* erhält man analog aus *II* und *Pyrrolidin* in Äther. Schmp. 99–100°.

$C_{13}H_{17}N_3O$  (231.3) Ber. C 67.50 H 7.41 N 18.17 O 6.92  
Gef. C 67.5 H 7.6 N 17.9 O 7.6