

Heinz A. Staab und Gerhard Maleck

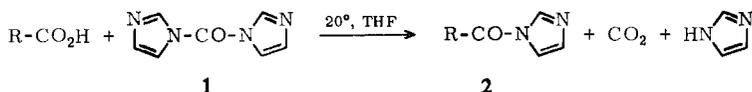
## Über den Mechanismus der Reaktion von *N,N'*-Carbonyl-di-azolen mit Carbonsäuren zu Carbonsäure-azoliden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

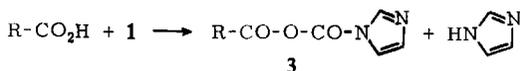
(Eingegangen am 4. April 1966)

Isotopen-Versuche machen für die Reaktion von *N,N'*-Carbonyl-di-azolen mit Carbonsäuren den folgenden zweistufigen Mechanismus wahrscheinlich: Die Carbonsäuren reagieren mit *N,N'*-Carbonyl-di-azolen primär zu einem gemischten Anhydrid aus der betreffenden Carbonsäure und der Azol-*N*-carbonsäure, das nun durch zwischenmolekulare Umacylierung mit dem im ersten Reaktionsschritt freigesetzten Azol das Carbonsäure-azolid ergibt.

*N,N'*-Carbonyl-di-imidazol (**1**)<sup>1)</sup> reagiert mit Carbonsäuren im Molverhältnis 1:1 bereits bei Raumtemperatur in indifferenten Lösungsmitteln praktisch quantitativ zu den sehr reaktionsfähigen Carbonsäure-imidazoliden (**2**)<sup>2,3)</sup>. Diese Umsetzung erhielt in den letzten Jahren für Transacylierungs-Reaktionen – z. B. bei Ester- und Peptid-Synthesen – präparative Bedeutung<sup>4)</sup>.



Zweifellos verläuft diese Reaktion in zwei Stufen, wobei es sich bei dem Primärschritt in Analogie zu den Umsetzungen von **1** mit Aminen, Alkoholen oder anderen nucleophilen Agentien um einen nucleophilen Angriff der Carbonsäure bzw. des Carboxylat-Ions an der Carbonyl-Gruppe von **1** oder seiner korrespondierenden Säure handelt, dem sich die Eliminierung eines Imidazol-Restes anschließt. Es sollte also als Zwischenstufe das gemischte Anhydrid **3** aus der Carbonsäure und Imidazol-*N*-



carbonsäure entstehen, das unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung das Imidazolid bilden würde. Daß dabei die Carbonyl-Gruppe der Carbonsäure im Imidazolid erhalten bleibt, während die Carbonyl-Gruppe von **1** mit dem gebildeten CO<sub>2</sub> eliminiert wird, war

1) H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. **609**, 75 (1957).

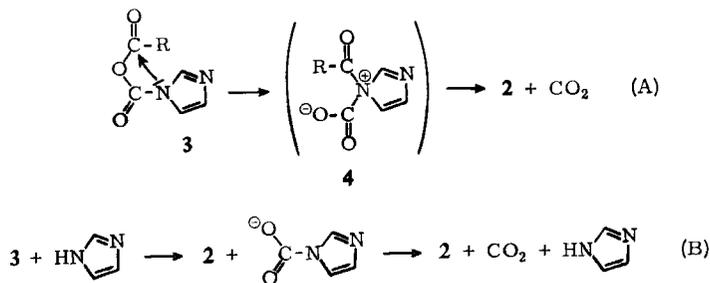
2) G. W. Anderson und R. Paul, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4423 (1958); R. Paul und G. W. Anderson, ebenda **82**, 4596 (1960).

3) H. A. Staab, Angew. Chem. **71**, 164 (1959); H. A. Staab, M. Lüking und F. H. Dürr, Chem. Ber. **95**, 1275 (1962).

4) Übersicht: H. A. Staab, Angew. Chem. **74**, 407 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 351 (1962); ergänzte Fassung: H. A. Staab und W. Rohr, Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden), in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie (Herausg. W. Foerst), Bd. IV, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, im Druck.

aus mechanistischen Gründen von vornherein anzunehmen. Dafür sprach auch schon der frühere Befund, daß *N,N'*-Thiocarbonyl-di-imidazol mit Carbonsäuren unter Bildung von COS zu Carbonsäure-imidazoliden reagiert<sup>5</sup>). Als unmittelbare experimentelle Bestätigung dieser Ansicht konnten wir im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigen, daß beim Einsatz von [<sup>14</sup>C]Zimtsäure (0.748  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ) die gesamte Radioaktivität im Azolid erhalten bleibt (gef. 0.743  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ).

Für die Weiterreaktion des Zwischenproduktes **3** zu **2** und  $\text{CO}_2$  war zwischen zwei Möglichkeiten zu entscheiden: **3** könnte durch eine *intramolekulare* Umacylierung die Zwischenstufe **4** bilden, deren leichte Decarboxylierung zu **2** sehr plausibel wäre (Weg A); **2** könnte aber auch aus **3** durch eine *intermolekulare* Acylierungsreaktion gebildet werden, für die ja das im ersten Reaktionsschritt freigesetzte Imidazol als Reaktionspartner zur Verfügung stünde (Weg B).



Gegen den Weg A spricht, daß aus sterischen Gründen für die nucleophile Addition an die Carbonyl-Gruppe nur der wenig basische Amid-Stickstoff in Frage kommt, während für die bimolekulare Reaktion der um viele Zehnerpotenzen stärker basische Aza-Stickstoff des Imidazols zur Verfügung steht. Gegen den bimolekularen Weg B läßt sich einwenden, daß bei der Umsetzung von **1** mit Carbonsäuren, zumindest zu Beginn der Reaktion, die Konzentration des Imidazols sehr klein ist und daß trotzdem die Bildung von **2** so schnell verläuft, daß eine Anreicherung des Zwischenproduktes **3** bisher nicht beobachtet werden konnte<sup>3</sup>).

Frühere Untersuchungen<sup>6</sup>) über die Reaktivität des *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazols und der Benzimidazole von Carbonsäuren legten nahe, daß in der Benzimidazol-Reihe ein zu **3** analoges Zwischenprodukt eher zu isolieren oder zumindest spektroskopisch nachzuweisen sein sollte als in der Imidazol-Reihe selbst. Im Gegensatz zu **1**, das sich mit Carbonsäuren noch bei  $-20^\circ$  sehr schnell unter sofortiger  $\text{CO}_2$ -Entwicklung zu den Imidazoliden umsetzt, reagiert *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol bei  $20^\circ$  mit aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren so langsam, daß für äquimolare Lösungen der Reaktionspartner in Tetrahydrofuran der Reaktionsablauf in Abhängigkeit von der Zeit IR-spektroskopisch verfolgt werden konnte: zu keiner Zeit traten Carbonyl-Banden im Frequenzbereich der Anhydrid-Banden (1750–1850/cm) auf. In allen Fällen erschienen vielmehr in den IR-Spektren praktisch gleichzeitig mit der N–H-Bande des Benzimidazols (3210/cm) die asymmetrische Valenzschwin-

<sup>5</sup>) H. A. Staab und G. Walther, Liebigs Ann. Chem. **657**, 98 (1962).

<sup>6</sup>) H. A. Staab, Chem. Ber. **90**, 1320 (1957); H. A. Staab und G. Seel, Liebigs Ann. Chem. **612**, 187 (1958).

gungsbande von CO<sub>2</sub> (2330/cm) und die charakteristischen Absorptionen der Benzimidazole. Abgesehen von der CO<sub>2</sub>-Absorption entsprachen die IR-Spektren zu jedem Zeitpunkt des Reaktionsablaufs einer Überlagerung der Spektren der Ausgangs- und Endprodukte. Diese Versuche wurden mit aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren ausgeführt; bei letzteren wurde die nucleophile Reaktivität durch Substituenten in weiten Grenzen variiert (*p*-Nitro-benzoesäure, Benzoesäure, *p*-Methoxy-benzoesäure, *p*-Dimethylamino-benzoesäure, Mesitylen-carbonsäure). Die Darstellung der zugehörigen Benzimidazole ist im Versuchsteil beschrieben.

Ein negatives Ergebnis hatte auch der Versuch, das gemischte Anhydrid aus Zimtsäure und Benzimidazol-*N*-carbonsäure durch Abfangen des aus Benzimidazol und Phosgen entstehenden *N*-Carbonsäurechlorids mit dem Natrium-Salz der Zimtsäure zu erhalten. Bei diesem Versuch wurden zwar 40% Zimtsäure-benzimidazolid isoliert, doch ist bisher nicht geklärt, ob dessen Bildung überhaupt über die Stufe des gemischten Anhydrids zustande kommt.

Eine Entscheidung zwischen den oben genannten Reaktionswegen A und B war von Versuchen zu erwarten, bei denen das *N,N'*-Carbonyl-di-azol mit Carbonsäuren in Gegenwart von <sup>14</sup>C-markiertem Azol umgesetzt wurde. Aus praktischen Gründen — relativ große Hydrolysebeständigkeit von Ausgangs- und Endprodukten, leichte Isolierbarkeit des Azolids — wurden diese Versuche mit *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und Zimtsäure vorgenommen, die man in Gegenwart von [2-<sup>14</sup>C]Benzimidazol zu Zimtsäure-benzimidazolid reagieren ließ. Sieht man zunächst von der Möglichkeit ab, daß ein Aktivitätsaustausch über eine einfache Umacylierung zustande kommen könnte, so war für den Reaktionsweg A (intramolekulare Reaktion von 3) keine radioaktive Markierung des Endproduktes zu erwarten, weil hier das im ersten Reaktionsschritt freigesetzte Benzimidazol, das jetzt durch den Zusatz von [2-<sup>14</sup>C]-Benzimidazol gekennzeichnet ist, nicht an der weiteren Umsetzung teilnimmt. Beim Vorliegen des Reaktionsweges B (bimolekulare Reaktion von 3 mit dem im ersten Reaktionsschritt freigesetzten Benzimidazol) sollte dagegen das gebildete Benzimidazolid radioaktiv markiert sein, und zwar müßte bei einer Umsetzung von je 100 mMol *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und Zimtsäure in Gegenwart von 1 mMol [2-<sup>14</sup>C]-Benzimidazol nahezu die gesamte eingesetzte Aktivität im Benzimidazolid auftreten. Da nämlich in der Anfangsphase der Reaktion als Reaktionspartner für 3 das zugesetzte markierte Benzimidazol überwiegt, das erst während des Reaktionsablaufs durch die Freisetzung inaktiven Benzimidazols aus dem *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol verdünnt wird, war gerade für die ersten Umsatzprozente eine besonders hohe Aktivierung des Endproduktes zu erwarten. Bei fraktionierter Abtrennung des Benzimidazolids sollte dann die molare Aktivität der Fraktionen mit fortschreitendem Umsatz abnehmen.

Austausch der Benzimidazol-Reste durch Transacylierungsreaktionen würden die Markierung des Endproduktes in Richtung auf die Gleichverteilung der eingesetzten Radioaktivität über alle insgesamt vorhandenen Benzimidazol-Reste verschieben, der bei den oben angegebenen Konzentrationsverhältnissen ein rund 50-prozentiger Einbau der <sup>14</sup>C-Aktivität in das Benzimidazolid entsprechen würde. Unabhängige Versuche zum Austausch zwischen Zimtsäure-benzimidazolid und [2-<sup>14</sup>C]Benzimidazol

zeigten, daß unter den für die Umsetzung von Zimtsäure mit *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol gewählten Bedingungen der Austausch durch Transacylierung auf der Stufe des Endproduktes nur einen vernachlässigbaren Einfluß auf die Aktivitätsverteilung hat. Dagegen sollte *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol wegen seiner wesentlich größeren Reaktivität bei nucleophilen Reaktionen sehr viel schneller mit zuge-setztem Benzimidazol unter Austausch des heterocyclischen Restes reagieren. Der Versuch einer unabhängigen Bestimmung des Austausches zwischen *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und [2-<sup>14</sup>C]Benzimidazol unter den Bedingungen der Umsetzung mit Zimtsäure wurde dadurch unmöglich gemacht, daß eine Trennung von *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und Benzimidazol wegen ihrer ähnlichen Löslichkeitsverhältnisse mehrmalige Umkristallisation erfordert, wobei es in allen Fällen zu einem vollständigen Aktivitätsaustausch kam. Wie aus den unten mitgeteilten experimentellen Befunden indirekt geschlossen werden kann, findet jedoch auch unter den Bedingungen der Umsetzung mit Carbonsäuren auf der Stufe des *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazols ein Austausch der Benzimidazol-Reste statt, der je nach den Versuchsbedingungen das Endergebnis mehr oder weniger in Richtung auf eine Gleichverteilung der <sup>14</sup>C-Aktivität beeinflußt. Nur wenn also bei der Umsetzung von *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und Zimtsäure in Gegenwart von [2-<sup>14</sup>C]Benzimidazol die Bestimmung der molaren Aktivität des Benzimidazolids eine Markierung ergibt, die um einen außerhalb der Fehlergrenzen liegenden Betrag über der der Gleichverteilung entsprechenden Aktivität liegt, spricht dies für den bimolekularen Weg B, während eine Markierung des Endproduktes, die deutlich unterhalb dieser Grenze liegt, auf den intramolekularen Mechanismus A hinweist.

Als äquimolare Mengen *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und Zimtsäure in Gegenwart von 1 Mol-% [2-<sup>14</sup>C]Benzimidazol in Tetrahydrofuran bei verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten umgesetzt wurden, wurde in allen Fällen für das isolierte Zimtsäure-benzimidazolid eine molare Aktivität nachgewiesen, die dem Mehrfachen des für eine Gleichverteilung der Aktivität über alle Benzimidazol-Reste zu erwartenden Wertes entsprach. Ein typisches Versuchsergebnis ist in der Tabelle angegeben.

Reaktion von 10.0 mMol *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und 10.0 mMol Zimtsäure bei Gegenwart von 0.074 mMol [2-<sup>14</sup>C]Benzimidazol (1.68  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ) bei Raumtemp. in 50 ccm Tetrahydrofuran. Fraktionsweise Abtrennung des während der Reaktion auskristallisierten Zimtsäure-benzimidazolids

Fraktion	% Umsatz	gemessene Radioaktivität	
		$\mu\text{C}/\text{mMol}$	% der Gesamtaktivität
I	0—28	$24.4 \cdot 10^{-3}$	55
II	28—44	$11.4 \cdot 10^{-3}$	15
III	44—64	$8.5 \cdot 10^{-3}$	13.5
IV	64—72	$5.0 \cdot 10^{-3}$	3

Die molare Aktivität der I. Fraktion, die einer 28-proz. Ausbeute entspricht, beträgt rund das Vierfache der für Gleichverteilung zu erwartenden Aktivität ( $6.17 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ); in dieser I. Fraktion ist schon mehr als die Hälfte der eingesetzten Gesamtaktivität enthalten. Mit zunehmendem Umsatz nimmt die molare Aktivität

der Zimtsäure-benzimidazol-Fractionen ab und sinkt schließlich sogar unter den für Gleichverteilung zu erwartenden Wert. Insgesamt enthalten die isolierten Mengen des Zimtsäure-benzimidazolids, obwohl sie nur einer 72-proz. Ausbeute entsprechen, bereits 86% der eingesetzten  $^{14}\text{C}$ -Aktivität.

Diese Befunde sprechen eindeutig für den Reaktionsmechanismus B. Daß die Aktivitäten des Zimtsäure-benzimidazolids nicht ganz so hoch gefunden werden, wie sich für diesen Mechanismus auf Grund der angewandten Konzentrationsverhältnisse berechnen läßt, hängt zweifellos mit einem partiellen Aktivitätsaustausch durch Umacylierung, besonders auf der Stufe des *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazols, zusammen. Wird nämlich ein solcher Austausch gefördert, indem man *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und  $[2-^{14}\text{C}]$ Benzimidazol vor dem Zusatz der Zimtsäure für einige Zeit in Tetrahydrofuran erhitzt, so erhält man für das isolierte Zimtsäure-benzimidazolid eine molare Aktivität, die einer Gleichverteilung über alle Benzimidazol-Reste sehr nahekommt.

### Beschreibung der Versuche

*Bestimmung der Radioaktivität:* Für die Aktivitätsmessungen wurden die Flüssigkeits-Scintillationszähler Tri-Carb 3101 und 3003 der Packard Instrument Company benutzt (Scintillationslösung: 5 g 2,5-Diphenyl-oxazol und 0,4 g 1,4-Bis-[4-methyl-5-phenyl-oxazolyl-(2)]-benzol in 1000 ccm Toluol). Die Meßausbeute der Geräte wurde mit Hilfe eines  $[^{14}\text{C}]$ -Toluol-Standards ermittelt. — Die Bestimmung der Konzentrationsabhängigkeit der Meßausbeute ergab, daß für  $[2-^{14}\text{C}]$ Benzimidazol und für  $[1-^{14}\text{C}]$ Zimtsäure ein Quench-Effekt vernachlässigt werden kann, während für das Zimtsäure- $[2-^{14}\text{C}]$ benzimidazolid eine Abnahme der Meßausbeute bei zunehmender Konzentration gefunden wurde, die bei der Auswertung der Meßergebnisse berücksichtigt wurde. Für jede der unten angegebenen Aktivitätsbestimmungen wurden mehrere — meist vier — Einzelmessungen mit verschiedenen Einwaagen durchgeführt; der mittlere statistische Fehler der Einzelmessungen betrug etwa 1%.

### Umsetzung von $[1-^{14}\text{C}]$ Zimtsäure mit *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol

a)  $[1-^{14}\text{C}]$ Zimtsäure wurde nach einer modifizierten Perkin-Synthese aus Benzaldehyd, Acetanhydrid und Natriumacetat, dem  $[1-^{14}\text{C}]$ Natriumacetat (Radiochemical Center Amersham/England; spezif. Aktiv. 148  $\mu\text{C}/\text{mg}$ , radiochem. Reinheit 98%) zugesetzt war, hergestellt. Die Radioaktivität der erhaltenen Zimtsäure wurde zu 0,748  $\mu\text{C}/\text{mMol}$  bestimmt.

b) *Umsetzung mit  $N,N'$ -Carbonyl-di-benzimidazol:* 0,69 g (4,66 mMol)  $[1-^{14}\text{C}]$ Zimtsäure der oben angegebenen Aktivität wurden mit 1,22 g (4,66 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol in 23 ccm Tetrahydrofuran (THF) 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Für das durch Umkristallisieren aus Äthanol und Tetrahydrofuran erhaltene  $[1-^{14}\text{C}]$ Zimtsäure-benzimidazolid (Schmp. 218–220°) wurde eine Aktivität von 0,743  $\mu\text{C}/\text{mMol}$  ermittelt.

### Umsetzung von Zimtsäure mit *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol in Gegenwart von $[2-^{14}\text{C}]$ Benzimidazol

a)  $[2-^{14}\text{C}]$ Benzimidazol stellten wir aus *o*-Phenylendiamin, Ameisensäure und  $[^{14}\text{C}]$ Natriumformiat in Anlehnung an bekannte Vorschriften<sup>7)</sup> her. Für die bei den folgenden Versuchen eingesetzten  $[2-^{14}\text{C}]$ Benzimidazol-Proben wurden die Aktivitäten zu 1,60 und 1,68  $\mu\text{C}/\text{mMol}$  bestimmt.

<sup>7)</sup> Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 65, New York 1943. Wir danken Herrn Dr. E. Jost für die Überlassung einer  $[2-^{14}\text{C}]$ Benzimidazol-Probe.

b) *Umsetzung bei Raumtemperatur*: Eine Lösung von 1.48 g (10.0 mMol) *Zimtsäure*, 2.63 g (10.0 mMol) *N.N'-Carbonyl-di-benzimidazol* und 8.75 mg (0.074 mMol) [ $^{14}\text{C}$ ]Benzimidazol (Akt. 1.68  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ) in 50 ccm THF blieb bei Raumtemperatur stehen: nach 8 Tagen waren 0.7 g (2.8 mMol), nach weiteren 8 Tagen weitere 0.4 g (1.6 mMol) *Zimtsäure-benzimidazolid* auskristallisiert, die abgetrennt wurden (Frakt. I bzw. II). Einengen der Lösung i. Vak. auf etwa 10 ccm ergab Frakt. III (0.5 g, 2.0 mMol), und durch Aufarbeiten der Restmutterlauge wurden nochmals 0.2 g (0.8 mMol, Frakt. IV) erhalten. Die nach üblicher Reinigung bestimmten Radioaktivitäten sind in der Tab. S. 2958 angegeben.

c) *Umsetzung bei 65°*: 1.48 g (10.0 mMol) *Zimtsäure*, 2.63 g (10.0 mMol) *N.N'-Carbonyl-di-benzimidazol* und 13.2 mg (0.112 mMol) [ $^{14}\text{C}$ ]Benzimidazol (Akt. 1.60  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ) wurden in 50 ccm THF 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Isolierung des *Zimtsäure-benzimidazolids* durch Einengen der Lösung und Umkristallisation der ausgeschiedenen Substanz aus Äthanol und anschließend aus THF ergab die Aktivitätsbestimmung  $29.1 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ; bei Gleichverteilung der eingebrachten Aktivität auf alle Benzimidazol-Reste wären nur  $8.91 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$  zu erwarten.

d) *Umsetzung bei 65° mit erst nachträglichem Zusatz von Zimtsäure*: 2.70 g (10.3 mMol) *N.N'-Carbonyl-di-benzimidazol* und 15.6 mg (0.132 mMol) [ $^{14}\text{C}$ ]Benzimidazol (Akt. 1.68  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ) wurden in 30 ccm THF unter Rückfluß erhitzt. Innerhalb von 30 Min. wurden zu dieser Lösung 1.48 g (10.0 mMol) *Zimtsäure* in 20 ccm THF eingetropfelt. Für das wie unter c) erhaltene *Zimtsäure-benzimidazolid* wurde die Aktivität zu  $15.1 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$  bestimmt; bei Verteilung der eingebrachten Aktivität auf alle Benzimidazol-Reste wären  $10.7 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$  zu erwarten.

*Transacylierung zwischen Zimtsäure-benzimidazolid und Benzimidazol*: 1.49 g (6.00 mMol) *Zimtsäure-benzimidazolid* und 0.713 g (6.03 mMol) [ $^{14}\text{C}$ ]Benzimidazol (Akt. 1.60  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ) wurden in 50 ccm THF 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung analog den vorstehenden Versuchen ergab ein *Zimtsäure-benzimidazolid* der Aktivität  $9.37 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$ . Bei Gleichverteilung der insgesamt eingebrachten Aktivität hätten  $802 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$  gefunden werden müssen. Ein Acyl-Austausch hatte also unter den angegebenen Bedingungen nur zu 1.2% stattgefunden.

Bei einem entsprechenden Versuch in Gegenwart von 0.593 g (4.0 mMol) *Zimtsäure* ergab die Aktivitätsbestimmung 3.1% Austausch.

*Transacylierung zwischen N.N'-Carbonyl-di-benzimidazol und Benzimidazol*: 2.67 g (10.2 mMol) *N.N'-Carbonyl-di-benzimidazol* und 12.6 mg (0.107 mMol) [ $^{14}\text{C}$ ]Benzimidazol (Akt. 1.68  $\mu\text{C}/\text{mMol}$ ) wurden in 50 ccm THF 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. mußte zur Abtrennung des Benzimidazols mehrmals aus Aceton umkristallisiert werden. Das erhaltene *N.N'-Carbonyl-di-benzimidazol* wurde in THF/Wasser hydrolysiert; die Aktivität des gebildeten Benzimidazols (nach Umkristallisation aus Wasser) betrug  $8.89 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$ . Bei einer Gleichverteilung der Aktivität über alle Benzimidazol-Reste wären  $8.77 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{C}/\text{mMol}$  zu erwarten. Der Acyl-Austausch hatte also quantitativ stattgefunden.

### Synthese einiger Carbonsäure-benzimidazole

#### *Zimtsäure-benzimidazolid*

a) *Aus Benzimidazol und Zimtsäurechlorid*: In eine Lösung von 4.8 g (40 mMol) *Benzimidazol* in 100 ccm THF wurden innerhalb von 30 Min. 3.3 g (20 mMol) *Zimtsäurechlorid* in 30 ccm THF eingetropfelt. Am anderen Morgen saugte man vom ausgefallenen Benzimidazoliumchlorid ab und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Aus THF kamen 4.0 g (80%) *Zimtsäure-benzimidazolid* vom Schmp. 221—223°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (248.3) Ber. C 77.40 H 4.87 N 11.28 Gef. C 77.50 H 4.66 N 11.37

b) Aus *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und Zimtsäure: 1.5 g (10 mMol) Zimtsäure und 2.6 g (10 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol wurden in 50 ccm THF 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Durch fraktionierte Kristallisation aus THF und Umkristallisation aus Äthanol wurden 1.5 g (60%) Zimtsäure-benzimidazolid vom Schmp. 220—222° erhalten.

*p*-Methoxy-benzoessäure-benzimidazolid wurde aus 4.8 g (40 mMol) Benzimidazol und 3.4 g (20 mMol) *p*-Methoxy-benzoylchlorid in 130 ccm THF analog dem für Zimtsäure-benzimidazolid (Methode a) beschriebenen Verfahren bereitet. Umkristallisation aus THF/Cyclohexan und anschließend aus Methanol ergab 3.0 g (60%) vom Schmp. 131—133°.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  (252.3) Ber. C 71.42 H 4.80 N 11.10 Gef. C 71.34 H 4.80 N 11.11

*p*-Nitro-benzoessäure-benzimidazolid: 1.67 g (10 mMol) *p*-Nitro-benzoessäure und 2.62 g (10 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol wurden in 50 ccm THF 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Fraktionierte Kristallisation aus THF und Umkristallisation aus Benzol ergaben 1.4 g (53%) *p*-Nitro-benzoessäure-benzimidazolid vom Schmp. 197—199°.

$C_{14}H_9N_3O_3$  (267.2) Ber. C 62.92 H 3.40 N 15.72 Gef. C 63.19 H 3.65 N 15.74

*p*-Dimethylamino-benzoessäure-benzimidazolid: Aus 1.65 g (10 mMol) *p*-Dimethylamino-benzoessäure und 2.62 g (10 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol in 130 ccm THF wie vorstehend. Rohausb. 2.5 g; nach mehrmaliger Umkristallisation aus THF/Cyclohexan und aus Methanol 0.8 g (30%) vom Schmp. 156—158°.

$C_{16}H_{15}N_3O$  (265.3) Ber. C 72.43 H 5.70 N 15.84 Gef. C 72.51 H 5.67 N 16.01

*Caprinsäure-benzimidazolid*: In eine Lösung von 4.8 g (40 mMol) Benzimidazol in 80 ccm THF wurden unter Rühren bei Raumtemp. 3.9 g (20 mMol) *Caprinsäurechlorid* in 80 ccm THF eingetropf. Aufarbeitung wie bei Zimtsäure-benzimidazolid (Weg a)) ergab 5.3 g (97%) rohes Benzimidazolid vom Schmp. 55°. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Petroläther (60—70°) Schmp. 57.5°.

$C_{17}H_{24}N_2O$  (272.4) Ber. C 74.96 H 8.88 N 10.28 Gef. C 75.06 H 8.81 N 10.09

[147/66]