

Redoxreaktionen und Benzimidazolbildung als Folge der Fragmentierung von Aminophenylhydrazin-Derivaten

Rolf Eckard und Albert Heesing *

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
D-4400 Münster, Orléansring 23

Eingegangen am 17. Januar 1974

Die säurekatalysierte Spaltung von 2- und 4-Aminophenylhydrazin-Derivaten führt primär zu Chinon-diimininen, wie Produktanalyse und kinetische Untersuchungen zeigen. Das Chinon-diimin kann dann Redoxreaktionen eingehen. Das *o*-Derivat läßt sich mit Benzaldehyd abfangen unter Bildung von Benzimidazolen. — Der Ablauf der einzelnen Schritte wird in Abhängigkeit von der Substitution der Hydrazingruppe untersucht.

Fragmentation of Aminophenylhydrazine Derivatives and Subsequent Redox Reactions and Benzimidazole Formation

The acid-catalysed fragmentation of 2- and 4-aminophenylhydrazine derivatives leads to quinone diimines, as is proved by product analysis and kinetic measurements. These diimines can then undergo redox reactions or (in the case of the *o*-product) condense with benzaldehyde to yield benzimidazoles. The dependence of the course of these multistep reactions on the nature of the substituents of the hydrazino group is investigated.

Die N—N-Bindung organischer Hydrazinderivate kann in Abhängigkeit von den Substituenten — insbesondere bei Arylsubstitution — stark labilisiert sein. Ihre säurekatalysierte Heterolyse führt bei 1,2-Diarylderivaten meist zu einer intramolekularen Umlagerung. Doch können — in noch nicht völlig geklärter Weise abhängig von den Substituenten in den Ringen¹⁾ — auch Redoxreaktionen eintreten.

Uns interessierte der Einfluß, den Substituenten im Ring und am Stickstoff bei Monoarylhydrazin-Derivaten auf den Ablauf der N—N-Spaltung und der Folgereaktionen haben.

I. Disproportionierung des 1-(4-Aminophenyl)-4-butylsemicarbazids

Wir hatten gezeigt, daß die säurekatalysierte, disproportionierende Spaltung der N—N-Bindung von 1-Phenylsemicarbaziden stark beschleunigt wird, wenn als starker Elektronendonator eine Hydroxyfunktion in die *p*-Stellung des Aromaten eingeführt wird; die Methoxygruppe reichte kaum noch aus, um diese Spaltung neben dem hydrolytischen Abbau hinreichend zum Zuge kommen zu lassen²⁾.

Dagegen sollte die Aminogruppe entsprechend ihrem noch stärkeren mesomeren Einfluß als labilisierende Gruppe gut geeignet sein. Bei der Spaltung des 1-(4-Amino-

¹⁾ D. V. Banthorpe, in D. Lloyd (Hrsg.), Topics in Carbocyclic Chemistry, Bd. 1, S. 1, Logos Press, London 1969.

²⁾ A. Heesing und R. Müller-Matthesius, Chem. Ber. 104, 3463 (1971).

Das an der basischsten Stelle, der Aminogruppe, protonierte Substrat **3a** liegt zwar in höherer Konzentration vor, ist aber unreaktiv, da seine Ammonium-Gruppe weder induktiv noch mesomer als Elektronendonator wirken kann. Die Spaltung verläuft vielmehr über die in relativ niedriger Konzentration vorliegende Form **3b**. Das Konzentrationsverhältnis von **3a/3b** entspricht — unabhängig vom pH-Wert — ihren Aciditätskonstanten. Letztere beträgt für **3a** $10^{-5.6}$ (durch Titration von **1** bestimmt); für **3b** haben wir sie durch Vergleich mit *N*-Methylharnstoff auf ca. 10^{-1} abgeschätzt.

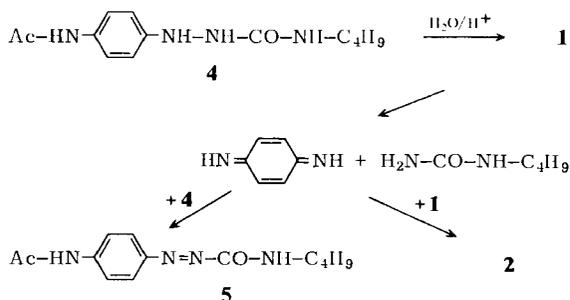
Man findet eine lineare Abhängigkeit der Konzentration an **3b** von $[H^+]$, solange die Konzentration von **1** viel größer als die von **3b** ist. Bei niedrigen pH-Werten tritt schließlich (fast) vollständige Protonierung von **1** zu **3a** und **3b** ein; eine weitere Säurezugabe bleibt ohne Effekt. Daher erwartet man einen Knickpunkt der Kurve bei $pH = 0.5(pK_{3a} + pK_{3b}) = ca. 3.5$, bei dem die Konzentrationen von **1** und **3a** gleich groß sind.

Wie die Abb. zeigt, stehen die experimentellen Ergebnisse damit in Einklang.

Die lineare Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration an **1** sowie die Aktivierungsparameter ($\Delta H^\ddagger = 28.3 \pm 1.3$ kcal/mol; $\Delta S^\ddagger = 7.5 \pm 3.9$ Clausius) entsprechen den Befunden beim Hydroxy-Analogen²⁾ und bestätigen einen gleichartigen Ablauf der Fragmentierung.

Zur Bestimmung der Hammettschen Reaktionskonstanten ρ sind *k*-Werte bei gleichen pH-Werten heranzuziehen. Dazu muß die Konzentrationsverminderung an **1** durch die Protonierung zu **3a** berücksichtigt werden, wie es die gestrichelte Kurve in der Abb. wiedergibt. Es zeigt sich, daß die Fragmentierung von **1** ca. 10^2 mal schneller als beim 4-Hydroxyderivat verläuft. Dies führt zu einem ρ -Wert von ca. -6 (wenn man σ_p -Werte verwendet), entsprechend einem starken Donatoreinfluß der Substituenten.

Der Versuch, andere *p*-Substituenten für die Sicherung der Hammett-Beziehung heranzuziehen, scheiterte: bei Methoxy-Substitution lief die Disproportionierung nur unter erheblich härteren Bedingungen und dann mit einer der Hydrolyse der Amidgruppe vergleichbaren Geschwindigkeit ab²⁾. Beim Acetamid-Substituenten, der eine normale Säureabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit erwarten ließ, fanden wir einen komplexen Ablauf der Spaltung: aus **4** entstanden zwei Oxidationsprodukte: **5** und sein Verseifungsprodukt **2**. Wir nehmen eine primäre Hydrolyse von **4** zu **1**

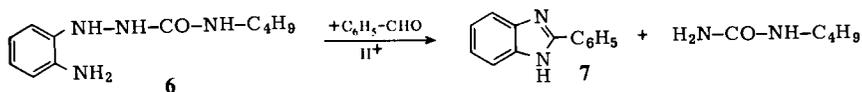


an, das dann schnell gespalten wird. Dem entspricht, daß wir wohl *p*-Phenylendiamin, nicht aber sein (relativ säurestabiles) Monoacetyl-Derivat nachweisen konnten. Das Chinon-diimin dehydriert anschließend **4** (zu **5**) sowie **1** (zu **2**).

II. Ablauf der Benzimidazolbildung bei der Fragmentierung von 2-Aminophenylhydrazin-Derivaten

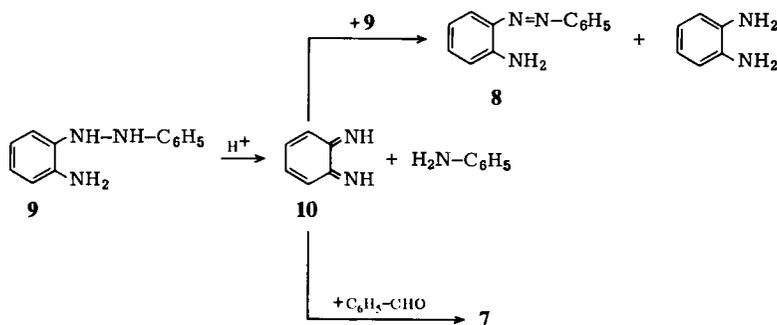
Abfangversuche für das intermediär gebildete Chinon-diimin — u. a. mit Benzaldehyd — waren beim *p*-Isomeren **1** nicht gelungen. Beim *o*-Derivat **6** hatten wir Erfolg. In saurer Lösung ist **6** instabil; die erwarteten Produkte sind aber zu säure- (und luft-) empfindlich, um eine nähere Untersuchung der Fragmentierung zu erlauben.

In Gegenwart von Benzaldehyd entstehen dagegen fast quantitativ 2-Phenylbenzimidazol (**7**) und Butylharnstoff:



Ähnlich verhielt sich auch das *N'*-Arylderivat 2-Aminoazobenzol (**9**): bei seiner Spaltung entstanden Anilin und das (im Säuren recht instabile) 2-Aminoazobenzol (**8**): die Aminogruppe hatte die bei Hydrazobenzolen meist bevorzugte Umlagerung zu Benzidinen und Semidinen verhindert. Dies ist auch von anderen Substituenten bekannt, doch konnte bisher keine Deutung des Ablaufs gegeben werden¹⁾.

Setzte man Benzaldehyd zu, so fing dieser das *o*-Chinon-diimin **10** ab und verhinderte so die Redoxreaktion mit einem zweiten Molekül **9**, wie die Verdopplung der Anilinausbeute, die Bildung von **7** sowie das fast völlige Fehlen von **8** (bzw. seinem Kondensationsprodukt mit Benzaldehyd⁴⁾) zeigten.

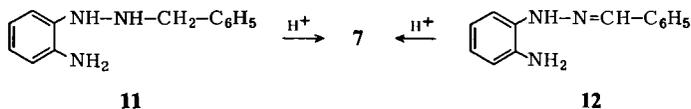


Diese Reaktionen erinnern an die Entstehung von Benzimidazol bei zwei Reaktionen, die von anderen Derivaten des 2-Aminophenylhydrazins ausgehen: *N*-(2-Aminophenyl)-*N'*-benzylhydrazin (**11**) sowie Benzaldehyd-(2-aminophenyl)hydrazon (**12**) lagern sich in saurer Lösung in **7** um^{5,6)}. Bei **11** entstehen daneben noch *o*-Phenylendiamin und Benzylamin.

4) F. H. Witt, Ber. Deut. Chem. Ges. **46**, 2559 (1913).

5) H. Franzen und B. von Fürst, Liebigs Ann. Chem. **412**, 14, 35 (1917); H. Franzen, Ber. Deut. Chem. Ges. **40**, 909 (1907).

6) F. Weygand, Ber. Deut. Chem. Ges. **73**, 1284 (1940).



Wir haben diese vier Reaktionen im Zusammenhang untersucht, da sie – zumindest in den Anfangs- und Endstufen – gleichartig ablaufen dürften, trotz gegenteiliger Literaturangaben.

Als Primärschritt der Reaktion von **11** wird eine Fragmentierung diskutiert, die nach *Franzen*⁵⁾ zu *o*-Phenylendiamin führt. Dagegen postuliert *Weygand*⁶⁾ eine Spaltung zu *o*-Chinon-diimin **10** und Benzylamin. Diese konnten wir jetzt durch unsere Befunde am *p*-Isomeren beweisen.

Zur anschließenden Benzimidazol-Bildung nimmt *Weygand* eine Kondensation von Chinon-diimin und Benzylamin zum 2-Phenylbenzimidazolin und dessen Dehydrierung zu **7** an, während *Franzen* die intermediäre Bildung von Benzaldehyd und dessen Einbau fordert.

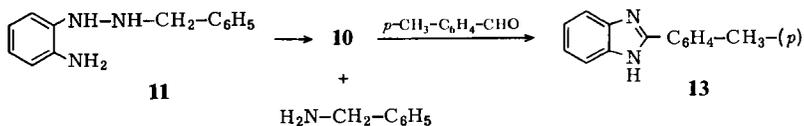
Um die Rolle des Benzylamins zu klären, haben wir zunächst versucht, das bei der säurekatalysierten Spaltung der verschiedenen Hydrazine gebildete **10** mit Benzylaminen abzufangen. Das gelang jedoch nicht.

Denn aus **6** entstand auch bei Zusatz von Benzylamin kein Benzimidazol **7**, vielmehr lief die Disproportionierung unverändert ab. Setzte man andererseits 4-Methylbenzylamin bei der Umlagerung von **11** oder von **12** zu, so entstand weiterhin ausschließlich **7**: das zugesetzte Amin wurde nicht in das Imidazolsystem eingebaut.

Benzylamin entsteht somit zwar bei der Reaktion von **11**, ist aber am Ringschluß nicht beteiligt.

Vielmehr kondensiert **10** mit Benzaldehyd zu **7**, wie die folgenden Versuche zeigen.

Das Benzimidazol **7** entsteht, wenn man Benzaldehyd bei der Fragmentierung von **6** oder von **9** zusetzt (s. o.). Weiterhin: setzt man 4-Methylbenzaldehyd bei der Spaltung von **11** zu, so wird **10** von diesem weitgehend abgefangen. Es entsteht 2-(4-Methylphenyl)benzimidazol (**13**); der Einbau des unsubstituierten Benzylrestes zu **7** unterbleibt.

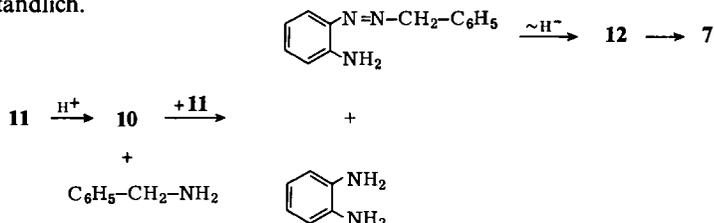


Diese Befunde sind zwanglos durch einen prinzipiell gleichartigen Ablauf der Fragmentierungen von **6**, **9**, **11** und **12** zu deuten: Protonierung bewirkt eine Heterolyse der N–N-Bindung, die in allen Fällen zum *o*-Benzochinon-diimin (**10**) führt.

Der zur Benzimidazolbildung notwendige Benzaldehyd entsteht bei der Spaltung von **12** unmittelbar durch Hydrolyse. Bei der Imidazol-Synthese aus **6** und **9** muß er zugesetzt werden.

Bei **11** schließlich ist der Ablauf komplizierter. Nach der Fragmentierung ist zunächst die von uns mehrfach nachgewiesene Redoxreaktion mit einem zweiten Molekül der Ausgangsverbindung (vgl. Kap. I und I. c.²⁾) anzunehmen. Das Oxidations-

produkt lagert sich dann prototrop zu **12** um^{5,7)}, dessen Umwandlung in **7** gerade besprochen wurde. Auch die Bildung von Benzylamin und *o*-Phenylendiamin wird damit verständlich.

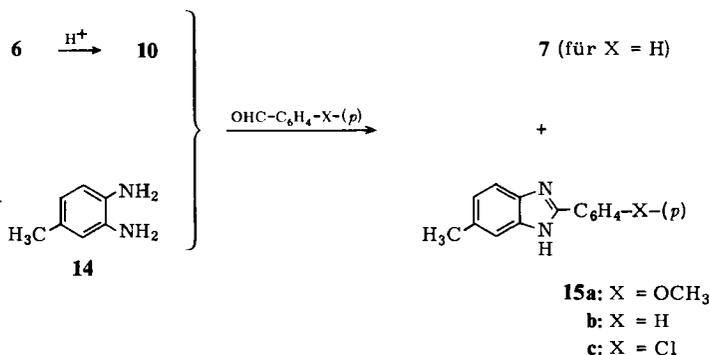


Damit sind diese Benzimidazol-Synthesen in den entscheidenden Stufen geklärt. Die Möglichkeit zu zahlreichen Kondensations- und Redox-Gleichgewichten erlaubt es aber nicht, Varianten auszuschließen⁸⁾ oder weitere Einzelheiten zu erfassen.

Dies zeigte sich bei einem Abfangversuch, mit dem wir den von *Franzen*⁵⁾ geforderten Eingriff von *o*-Phenylendiamin in die Bildung von **7** näher untersuchen wollten. Wir führten dazu die Fragmentierung von **6** in Gegenwart substituierter Benzaldehyde und unter Zusatz von 1,2-Diamino-4-methylbenzol (**14**) durch.

Die Aldehyde reagierten hierbei nicht nur mit dem intermediär aus **6** gebildeten Chinon-diimin **10**, sondern auch mit **14** unter Cyclisierung zu den 6-Methyl-Derivaten **15**. Bei dieser Abfangreaktion hatte das Chinon-diimin **10** (vor oder nach der Kondensation) die Rolle des Oxidationsmittels übernommen.

Die Kondensation mit **14** trat aber umso weniger ein, je reaktiver die Aldehyde waren (Ausb. an **15**: bei **15a** (X = OCH₃): 27% relativ; bei **15b** (X = H): 15% relativ; bei **15c** (X = Cl): 8% relativ).



Der Einfluß der Substitution am Aldehyd kann daher nicht nur auf der Geschwindigkeitsänderung der Kondensation beruhen, sondern muß auch an anderen Stellen des Reaktionsgeschehens wirksam sein.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

7) *H. Simon* und *W. Moldenhauer*, Chem. Ber. **100**, 1949 (1967).

8) Zum Beispiel ist anstelle der oben formulierten Fragmentierung von **12** eine primäre hydrolytische Abspaltung von Benzaldehyd mit anschließender Fragmentierung des 2-Aminophenylhydrazins diskutierbar.

Experimenteller Teil

I. Allgemeine Verfahren

Die Identifizierung bekannter Reaktionsprodukte erfolgte durch Vergleich der IR-Spektren mit denen authent. Stoffe (Gerät Perkin-Elmer 257, KBr-Preßlinge). Die NMR-Spektren wurden am Gerät Varian HA 100 in CDCl_3 -Lösung gegen TMS als inneren Standard gemessen. Die Dünnschichtchromatogramme wurden an 0,25 mm Kieselgel G (nach Stahl) mittels Nitromethan/Methanol (99:1) oder Benzol/Chloroform/Essigester (2:1:1) entwickelt. Die UV-Messungen wurden an den Geräten DB der Firma Beckman und PMQ II der Firma Carl Zeiss durchgeführt.

II. Darstellung von Ausgangs- und Vergleichssubstanzen

4-Butyl-1-(4-nitrophenyl)semicarbazid: Zur Lösung von 10 g 4-Nitrophenylhydrazin in 300 ml Dioxan tropft man die Mischung von 6,5 g Butylisocyanat in 70 ml Dioxan. Nach 4 h entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 11,5 g (70%); Schmp. 179°C.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3$ (252,3) Ber. C 52,37 H 6,39 N 22,21 Gef. C 52,38 H 6,50 N 22,24

1-(4-Aminophenyl)-4-butylsemicarbazid (1) (isoliert als Hydrochlorid): 0,50 g der Nitroverbindung werden in einem Gemisch von 8 ml konz. Salzsäure, 3 ml Äthanol und 3 ml Wasser bei ca. 50°C mit Zinngranalien reduziert. Beim Abkühlen auf 0°C fällt das Tetrachlorostannat(II) von **1** aus. Ausb. 0,52 g (73%). Es wird in Methanol/Wasser mit H_2S zerlegt. Man filtriert und engt i. Vak. auf ca. 5 ml ein. Unter Stickstoff fällt man mit Äther/Äthanol und saugt ab. Ausb. 0,21 g (41%); Schmp. 155–158°C.

$[\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}]\text{Cl}$ (258,8) Ber. C 51,06 H 7,42 N 21,71 Gef. C 51,02 H 7,39 N 21,71

Das Produkt ist nur in völlig trockenem Zustand und unter Stickstoff ca. 14 d haltbar.

C-(4-Aminophenylazo)-N-butylformamid (2): Die Lösung von 0,52 g **1** in 30 ml Wasser und 5 ml konz. Ammoniak wird mit überschüssigem Eisen(III)-sulfat 20 min geschüttelt. Man extrahiert mit Essigester, trocknet und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird aus wenig warmem Äthanol unter Zugabe von Wasser umkristallisiert. Ausb. 0,17 g (39%); Schmp. 104–105°C.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (220,3) Ber. C 59,98 H 7,32 N 25,43 Gef. C 60,29 H 7,25 N 25,43

1-(4-Acetamidophenyl)-4-butylsemicarbazid (4): Die Mischung von 2,01 g 4-Acetamidophenylhydrazin $\cdot \text{HCl}^5$, 80 ml Pyridin und 0,99 g Butylisocyanat wird unter Stickstoff 2 h auf 95°C erwärmt. Man engt i. Vak. ein, nimmt unter Stickstoff mit 50 ml Äthanol auf und versetzt mit Wasser. Nach ca. 3 d bei -10°C fällt das Produkt aus, wird abgesaugt und aus absol. Äthanol mit peroxidfreiem Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0,80 g (27%); Schmp. 134–136°C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (264,2) Ber. C 59,05 H 7,63 N 21,21 Gef. C 59,14 H 7,46 N 21,08

C-(4-Acetamidophenylazo)-N-butylformamid (5): Die Darstellung entspricht der des Amino-Analogen. Gelbrote Kristalle aus Äthanol/Wasser. Ausb. 40%; Schmp. 148–149°C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (262,3) Ber. C 59,53 H 6,92 N 21,36 Gef. C 59,47 H 6,93 N 21,04

4-Butyl-1-(2-nitrophenyl)semicarbazid: Die Mischung von 7,56 g 2-Nitrophenylhydrazin $\cdot \text{HCl}$, 25 ml Wasser, 25 ml Dimethylformamid, 25 ml Äthanol, 4,1 g Natriumacetat und 3,96 g Butylisocyanat wird 3,5 h unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende Produkt wird aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 8,2 g (80%); Schmp. 159–160°C.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3$ (252,3) Ber. C 52,37 H 6,39 N 22,21 Gef. C 52,54 H 6,53 N 22,35

1-(2-Aminophenyl)-4-butylsemicarbazid (6): Zur Lösung von 0.76 g der Nitroverbindung in 80 ml Methanol tropft man die Lösung von 8 g Natriumdithionit in 3 ml konz. Ammoniak und 50 ml Wasser. Sobald die Lösung entfärbt ist, filtriert man von den Salzen ab, versetzt mit 30 ml Wasser und engt i. Vak. ein. Die Fällung wird unter Stickstoff abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.32 g (48%); Schmp. 158–161°C.

$C_{11}H_{18}N_4O$ (222.3) Ber. C 59.44 H 8.16 N 25.21 Gef. C 59.63 H 8.56 N 25.25

Benzaldehyd-(2-nitrophenyl)hydrazon: Folgende Vorschrift ergibt ein reineres Produkt: Aus 1.60 g 2-Nitrophenylhydrazin·HCl wird durch Zusatz von überschüssigem Natriumhydrogencarbonat und 20 ml Wasser die Base freigesetzt. Man nimmt in 500 ml Äthanol auf, versetzt mit 0.91 g Benzaldehyd und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Beim Einengen i. Vak. erfolgt Kristallisation. Ausb. 1.40 g (69%); Schmp. 191–192°C (Lit.⁹): 186–187°C.

Benzaldehyd-(2-aminophenyl)hydrazon (12): Die Reduktion der Nitroverbindung erfolgt besser mit Natriumdithionit; vgl. l. c.⁵.

2-(4-Methoxyphenyl)-6-methylbenzimidazol (15a): Aus 1,2-Diamino-4-methylbenzol und 4-Methoxybenzoesäure; vgl. l. c.¹⁰. Schmp. 275°C (aus Äthanol/Wasser).

$C_{15}H_{14}N_2O$ (238.3) Ber. C 75.61 H 5.92 N 11.75 Gef. C 75.13 H 5.83 N 11.77

2-(4-Chlorphenyl)-6-methylbenzimidazol (15c): Aus 1,2-Diamino-4-methylbenzol und 4-Chlorbenzaldehyd; vgl. l. c.¹¹. Schmp. 226°C (aus Äthanol/Wasser).

$C_{14}H_{11}ClN_2$ (242.7) Ber. C 69.28 H 4.57 N 11.54 Gef. C 69.25 H 4.53 N 11.55

III. Disproportionierung von 1-(4-Aminophenyl)semicarbaziden

1. *Produktanalyse bei der Spaltung von 1*: Die Lösung von 300 mg **1** in 50 ml 1 N HCl und 30 ml Methanol wird unter Stickstoff 2 h zum Sieden erhitzt. Man engt die gelbrote Lösung ein und fällt das *p*-Phenylendiamin·HCl mit Aceton. Ausb. 90 mg (41%). — Das Filtrat wird mit verd. Natronlauge versetzt und mit Essigester ausgiebig extrahiert. Die organ. Phase wird getrocknet und eingeeengt. Durch chromatographische Reinigung erhält man 100 mg (39%) **2**.

Zur Isolierung des Butylharnstoffs wird **1** in gleicher Weise gespalten. Man engt zur Trockne ein, versetzt mit $NaHCO_3$ -Lösung und äthert aus. Die wäßrige Phase wird zur Trockne gebracht, der Rückstand mit siedendem Benzol extrahiert: 26 mg (19%) Butylharnstoff.

2. *Produktanalyse bei der Spaltung von 4*: 50 mg **4** werden unter Stickstoff in 5 ml Methanol, 5 ml Wasser und 10 ml 0.2 N $HClO_4$ 2 h zum Sieden erhitzt. Durch DC wird die Bildung von **2** und **5** (in ungefähr gleichen Mengen) nachgewiesen. Daneben entsteht *p*-Phenylendiamin, jedoch kein *N*-Acetyl-*p*-phenylendiamin.

3. *Kinetische Messung der Spaltung von 1*: Die Reaktion wurde durch photometrische Bestimmung des entstehenden **2** verfolgt; $\lambda_{max} = 410$ nm; $lg \epsilon = 4.55$ in 0.05 N HCl (Methanol/Wasser = 1:1). Die experimentellen Einzelheiten entsprechen weitgehend denen in einer früheren Arbeit²⁾. Die Spaltung der $4 \cdot 10^{-5}$ M Lösung von **1** in Methanol/Wasser (1:1) wurde im stärker sauren Bereich durch $HClO_4/LiClO_4$, bei $pH > 3$ mittels Pufferlösungen bewirkt. Sie verlief stets nach erster Ordnung in bezug auf das Substrat. Zur Säureabhängigkeit: siehe Kap. I, insbesondere die Abb. Die Aktivierungsparameter wurden durch vier Meßreihen bei $[H^+] = 0.1$ ($\mu = 0.1$) zwischen 69.8 und 57.8°C bestimmt und wie beschrieben berechnet. Ergebnisse: siehe Kap. I.

⁹⁾ A. Bischler, Ber. Deut. Chem. Ges. **22**, 2803 (1889).

¹⁰⁾ M. Rope, R. W. Isensee und L. Joseph, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 1095 (1952).

¹¹⁾ R. Weidenhagen, Ber. Deut. Chem. Ges. **69**, 2263 (1936).

IV. Benzimidazolbildung aus 2-Aminophenylhydrazin-Derivaten

1. Aus 1-(2-Aminophenyl)-4-butylsemicarbazid (6)

a) *Unter Zusatz von Benzylamin:* Man trägt 150 mg 6 unter Stickstoff in die siedende Lösung von 720 mg Benzylamin in 50 ml Äthanol und 50 ml 1 N HCl ein. Nach 4 h läßt sich in der rotbraunen Lösung mit Hilfe der DC *o*-Phenylendiamin, aber kein 7 nachweisen.

b) *Unter Zusatz von Benzaldehyd:* Setzt man statt des Benzylamins 500 mg Benzaldehyd ein, so färbt sich die Lösung nur schwach gelb. Man engt ein, äthert den Benzaldehyd aus und fällt 7 durch Zusatz von 1 N NaOH bis pH 8; Ausb. 120 mg (90%). — Das Filtrat wird eben angesäuert und zur Trockne eingeengt. Aus dem Rückstand werden mit 15 ml absol. Äthanol 20 mg (25%) Butylharnstoff extrahiert.

c) *Kreuzversuche:* Unter Stickstoff löst man 200 mg 1,2-Diamino-4-methylbenzol (14) in 80 ml Methanol und 80 ml 0.25 N HCl, versetzt mit 10 mmol eines Benzaldehydes und — im Sieden — mit 240 mg 6. Nach 90 min arbeitet man wie beschrieben auf. Das Gemisch der Benzimidazole erscheint bei der nachfolgenden chromatographischen Reinigung als gemeinsame Zone. Die Zusammensetzung wird NMR-spektroskopisch ermittelt.

α) Benzaldehyd: Ausb. 82%; davon 15% (rel.) 6-Methyl-2-phenylbenzimidazol (15b);

β) 4-Methoxybenzaldehyd: Ausb. 73%; davon 27% (rel.) 2-(4-Methoxyphenyl)-6-methylbenzimidazol (15a);

γ) 4-Chlorbenzaldehyd: Ausb. 85%, davon 8% (rel.) 2-(4-Chlorphenyl)-6-methylbenzimidazol (15c).

2. Aus *N*-(2-Aminophenyl)-*N'*-benzylhydrazin (11) (Abfangversuch)

Die Lösung von 216 mg frisch bereitetem 11 und 240 mg 4-Methylbenzaldehyd in 20 ml Methanol und 20 ml 1 N HCl wird unter Stickstoff 1 h zum Sieden erhitzt. Man arbeitet wie beschrieben auf und isoliert 170 mg (82%) 2-(4-Methylphenyl)benzimidazol (13; frei von 7). — Aus der Mutterlauge läßt sich durch Wasserdampfdestillation das Benzylamin austreiben, das als Benzoylderivat isoliert wird (150 mg; 72%).

3. Aus Benzaldehyd-(2-aminophenyl)hydrason (12) (Abfangversuch)

Die Lösung von 210 mg 12 und 240 mg 4-Methylbenzylamin in 40 ml 0.5 N HCl wird unter Stickstoff 1.5 h zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen 130 mg (56%) 7 als Hydrochlorid aus. Zusatz von Natriumcarbonat-Lösung fällt 30 mg (16%) der freien Base. 13 war nicht nachweisbar.

4. Aus 2-Aminohydrazobenzol (9)

a) *Produkte der Disproportionierung:* Die Lösung von 184 mg frisch hergestelltem 9 in 20 ml Methanol und 20 ml 1 N HCl wird unter Stickstoff 1 h auf 60°C erhitzt. Die tief verfärbte Lösung wird i. Vak. eingeengt und ausgeäthert. Man versetzt die wäßrige Phase mit 1 N NaOH und destilliert das Anilin mit Dampf ab. Es wird als Benzanilid isoliert: 59 mg (32%). — Ein Test zeigte, daß Anilin unter diesen Bedingungen nur zu ca. 70% erfaßt wird. — Ein aliquoter Teil der ätherischen Phase wird dünnschichtchromatographisch getrennt und der dem 2-Aminoazobenzol (8) entsprechende Fleck mit Methanol eluiert. UV-Spektrometrisch wurde eine Ausb. von 20% bestimmt.

b) *In Gegenwart von Benzaldehyd:* 240 mg 9 werden in Gegenwart von 320 mg Benzaldehyd in gleicher Weise umgesetzt. Aus der wäßrigen Phase fällt beim Zusatz von 1 N NaOH ein braunes Produkt aus, das nach dünnschichtchromatographischem Vergleich 7 und (sehr wenig) 1-Anilino-2-phenylbenzimidazol⁴⁾, aber kein *o*-Phenylendiamin oder dessen Benzoylderivat enthält. — An einem aliquoten Teil wurde durch säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 60 (Merck); Benzol/Chloroform/Essigester 2:1:1) gezeigt, daß die Ausb. an 7 18% beträgt. — Aus der Mutterlauge wurden wie beschrieben 149 mg (64%) Benzanilid isoliert. (Zur Korrektur dieses Wertes: siehe unter a).

[14/74]