

liques à formation endothermique ou faiblement exothermique, tels que les nitrures de cuivre, cadmium, fer¹⁾ et zinc²⁾.

Leur synthèse n'est également possible que par voie indirecte. Pour le fer, le cuivre et le zinc, le nitrure se forme exclusivement sous l'action des fragments de dissociation de la molécule NH_3 . Le nitrure de cadmium, très endothermique, ne se synthétise que par la décomposition sous vide, vers 180° , de l'amide ou de l'azohydrate³⁾. Quant à leur stabilité, elle est caractérisée par le fait qu'ils présentent tous une tension d'azote non réversible et croissant rapidement, si on les porte au-dessus de la température de leur optimum de formation.

Université de Neuchâtel et Ecole de Chimie de Mulhouse.

25. Über zwei isomere Formen des 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazols

von Max Stäuble.

(12. XI. 46.)

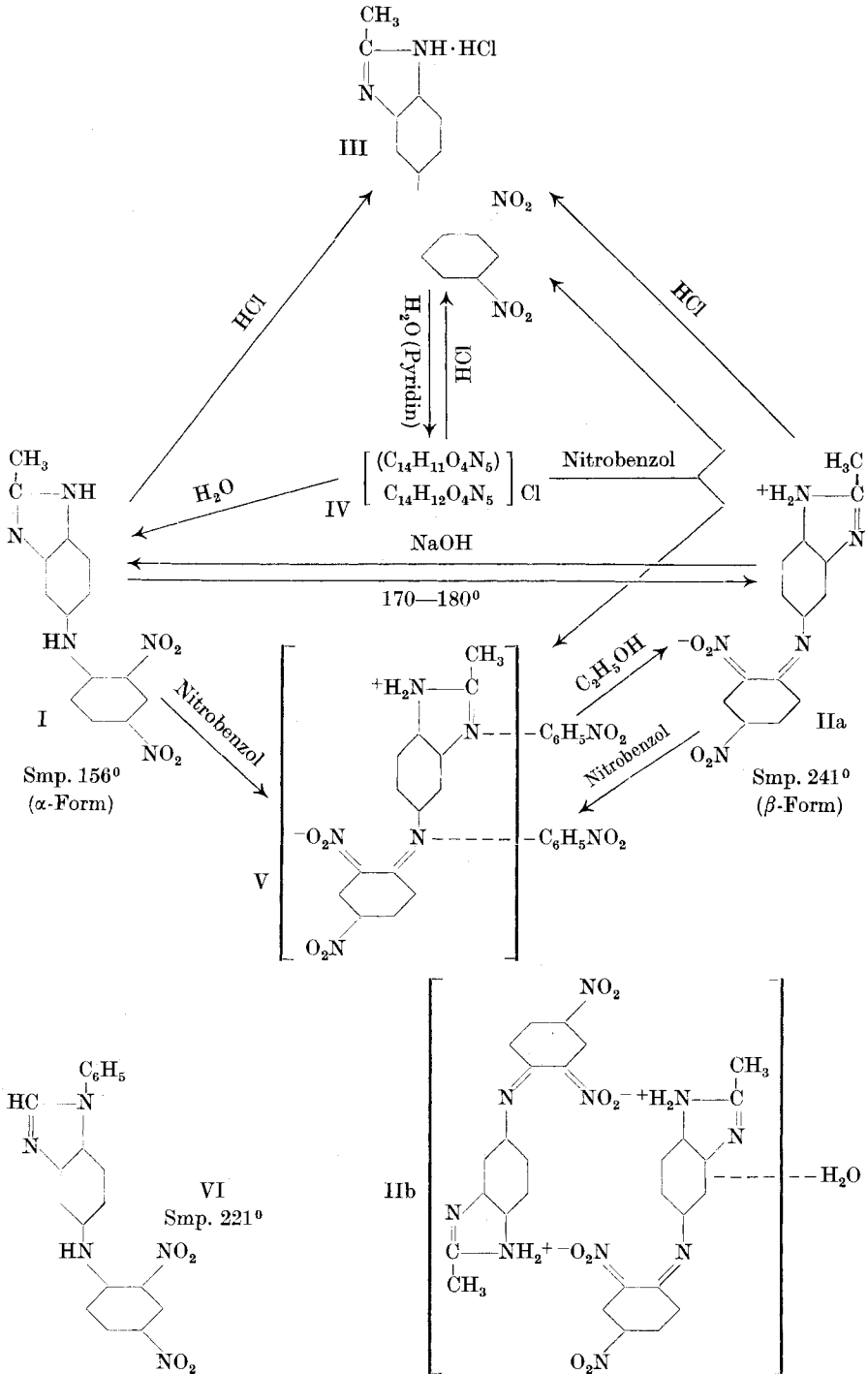
Im Zusammenhang mit Arbeiten über Benzimidazole wurde unter anderem als Derivat des 5-Amino-2-methyl-benzimidazols, dessen Kondensationsprodukt mit Dinitrochlorbenzol, das 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazol (I) hergestellt. Diese Verbindung krystallisiert aus wässrigem Alkohol in über zentimeterlangen, roten Nadeln vom Smp. 156° (α -Form). Um eventuell noch anhaftende Spuren von Dinitrochlorbenzol gänzlich zu entfernen, wurden diese Nadeln in siedendem Chloroform aufgeschlemmt, wobei aber eine eigenartige Veränderung der Substanz eintrat, indem sie sich in ein violettstichig rotes Krystallpulver (IIa) umwandelte, das den Schmelzpunkt von 241° (β -Form) zeigte, ohne dass ein Gewichtsverlust festzustellen war.

Erneute Versuche, die niedrig schmelzende α -Form durch die oben erwähnte Synthese aus 5-Amino-2-methyl-benzimidazol und Dinitrochlorbenzol zu erhalten, schlugen fehl. Wir erhielten nun immer direkt die Verbindung vom Smp. 241° . In der Annahme, dass unser Laboratorium bereits mit der beständigeren hochschmelzenden β -Form infiziert sei, wechselten wir die Räumlichkeiten und erhielten tatsächlich wieder ausschliesslich die α -Form (Smp. 156°).

¹⁾ *Fowler et Hartog*, Soc. **79**, 299 (1901).

²⁾ *H. Hahn*, Thèse T. H., Danzig 1940.

³⁾ *Birkenbach*, Z. anorg. Ch. **214**, 94 (1933).



Die Existenz dieser beiden Isomeren war weder vorauszusehen, noch konnte sie vorerst erklärt werden¹⁾. Dieser interessante Isomeriefall wurde zum Gegenstand einer näheren Untersuchung gewählt.

Allgemein zeichnet sich 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazol (I) strukturehmisch durch die einseitige Gruppierung der sauer wirkenden Nitrogruppen und des stark basischen Imidazolringes je an den Enden seiner Molekel (Dipol) aus. Beide isomeren Formen geben mit Salzsäure ein und dasselbe Hydrochlorid III, das in gelben Nadeln krystallisiert und bei 325—326° u. Z. schmilzt. Die konzentriert wässrige Lösung dieses Hydrochlorids erleidet beim Kochen eine Hydrolyse. Man beobachtet einen Farbumschlag der gelben Lösung nach Rot, aus der die Krystallisation eines ersten Hydrolysenproduktes IV in feuerroten Blättchen erfolgt, während die überstehende kongosaure Lösung beim Erkalten als Gel²⁾ erstarrt. Die Analyse der Krystalle ergab, dass auf 2 Mol 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methylbenzimidazol nur noch 1 Mol HCl gebunden ist. Unter dem Mikroskop erweisen sich diese Krystalle als einheitliche, durchsichtige Blättchen von sechsseitigem Umriss, die in Form und Farbe nicht mit den gelben, haarfeinen Nadeln des normalen Hydrochlorids (III) verwechselt werden können. Der Schmelzpunkt liegt bei 283—284°. Da die Substanz weder bei 156° (Schmelzpunkt der α -Form), noch bei 241° (Schmelzpunkt der β -Form) Neigung zum Sintern zeigt, kann es sich somit nicht um eine Mischung des gelben Hydrochlorids mit dem Ausgangsmaterial handeln. Es liegt hier offenbar ein Komplexsalz (IV) vor. Werden diese roten Krystalle erneut mit viel kochendem Wasser behandelt, so schreitet die Hydrolyse fort und es bildet sich die α -Form des 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazols (I) zurück. Weil als Endprodukt der Hydrolyse dieses Hydrochlorids (IV) die α -Form entsteht, muss angenommen werden, dass die komplexgebundene 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazol-Molekel im roten Hydrochlorid bereits in der α -Form vorliegt; andernfalls müsste die beständigere β -Form entstehen. Die Hydrolyse des gelben Hydrochlorids verläuft somit über ein stabiles Zwischenprodukt, indem sich 1 Mol der primär entstandenen α -Form wieder mit 1 Mol des noch vorhandenen gelben Hydrochlorids III zu einem Komplexsalz IV vereinigt. Da die Lösung bei zunehmender Hydrolyse immer reicher an freier Salzsäure wird und sich umgekehrt das rote, komplexe Hydrochlorid durch überschüssige Salzsäure wieder zum normalen, gelben Hydrochlorid umwandelt, stellt sich

¹⁾ Durch die bekannte Tautomerie des Imidazolringes lässt sich die Existenz zweier selbständiger Formen von derart verschiedenen Schmelzpunkten nicht erklären. Vgl. *H. Green* and *A. R. Day*, *Am. Soc.* **64**, 1167 (1942); *L. Hunter* and *J. A. Marriott*, *Soc.* **1941**, 777.

²⁾ *P. Ruggli* † und *R. Fischer*, *Helv.* **28**, 1280 (1945), erhielten das Hydrochlorid des lin. 2,2'-Dimethyl-diimidazolo-benzols ebenfalls als Gallerte.

ein Gleichgewicht ein. Bei diesem Gleichgewichtszustand bleibt die gelbe Modifikation kolloid in Lösung. Eine einfache Methode, die das gelbe Hydrochlorid unter Anwendung von Pyridin als HCl-Akzeptor in praktisch quantitativer Ausbeute in das rote, komplexe Hydrochlorid überführt, ist im experimentellen Teil beschrieben.

Wie allgemein bekannt ist, lösen sich gewisse Nitroverbindungen, hauptsächlich aber Polynitroverbindungen in wässrigem oder alkoalischem Alkali unter Salzbildung¹). Entsprechend lösen sich unsere beiden Isomeren des 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazols in verdünnter, heisser Natronlauge mit tief braunroter Farbe (Alkalisalz der Nitronsäure). Aus diesen Lösungen krystallisiert das Ausgangsmaterial beim Erkalten wiederum nur in der niedrig schmelzenden α -Form aus. Die Substanz 241^o lässt sich somit sowohl über das Hydrochlorid als auch über ein intermediär gebildetes Alkalisalz der Nitronsäure in die isomere Verbindung vom Smp. 156^o überführen.

Die Salzbildung mit Säure oder Lauge erfolgt an verschiedenen Stellen in der Molekel, nämlich an der —NH-Gruppe des Imidazolringes bei Anwendung einer Mineralsäure bzw. an einer Nitrogruppe²) bei Anwendung von Alkali (Dipolcharakter). Wird bei der hochschmelzenden Form eine dieser beiden Gruppen durch Salzbildung beeinflusst, so ändert sich die β -Konstitution zugunsten der niedrig schmelzenden α -Form. Da es im Prinzip gleichgültig ist, welche der beiden genannten Gruppen zur Salzbildung herangezogen wird, ist die Annahme naheliegend, dass sowohl eine, beispielsweise die orthoständige Nitrogruppe, als auch die —NH-Gruppe des Imidazolringes am Aufbau der hochschmelzenden β -Form beteiligt sind, was auf eine intramolekulare Salzbildung hinweist. Somit ist aber die gegenseitige elektrostatische Beeinflussung dieser beiden Gruppen (Zwitterionbildung) in erster Linie bestimmend für das Auftreten der beiden isomeren Formen des 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazols.

Der umgekehrte Vorgang, die Umwandlung der α -Form in die β -Form wurde erstmals, wie oben erwähnt, beim Behandeln der niedrig schmelzenden Form mit Chloroform³) beobachtet. Aber auch rein physikalische Methoden, wie Erwärmen der α -Form über den Schmelzpunkt oder Zerreiben des Krystallpulvers mit einem Impfkristall der hochschmelzenden Form wirken umlagernd im Sinne der beständigeren β -Form. Im ersten Falle tritt bei 156^o eine klare

¹) *M. Busch* und *W. Kögel*, B. **43**, 1552 (1910) weisen darauf hin, dass die Salzbildung beim 2,4-Dinitrodiphenylamin und seinen Derivaten an das Vorhandensein des Imidwasserstoffatoms (Bildungsmöglichkeit eines Chinoniminderivates) gebunden ist.

²) Offen bleibt die Frage, ob die Salzbildung an der ortho- oder an der para-ständigen Nitrogruppe erfolgt. Vgl. *A. Hantzsch* und *N. Picton*, B. **42**, 2122 (1909).

³) Technisches Produkt.

Schmelze auf, die dann bei 170—180° wieder krystallinisch erstarrt, um bei 241° endgültig zu schmelzen; im zweiten Falle tritt eine mässige Farbvertiefung des Krystallpulvers ein.

Zum Studium der chemischen Umwandlung von α - in β -Verbindung hat sich besonders Nitrobenzol (polares Lösungsmittel) geeignet. Hier lässt sich als Zwischenstufe ein Komplexsalz V mit Krystallnitrobenzol isolieren, das in orangegelben Prismen krystallisiert und sehr beständig ist. Um die bereits erwähnte Möglichkeit der thermischen Umwandlung auszuschliessen, wurde die α -Form in nur 40° warmem Nitrobenzol gelöst und dann durch Abkühlen der Lösung die Krystallisation bewirkt. Das Komplexsalz lässt sich schon durch Entfernen des komplexgebundenen Nitrobenzols, sei es durch Waschen mit Alkohol oder durch mehrstündiges Verdampfen des Krystallnitrobenzols im Vakuum bei Raumtemperatur in die hochschmelzende β -Form überführen. Über die Struktur dieses Nitrobenzolkomplexsalzes kann daher gesagt werden, dass ihm nicht die α -Form, sondern bereits das Umwandlungsprodukt, die hochschmelzende β -Form, zugrunde liegt.

Das verschiedenartige Verhalten der beiden Isomeren zeigt sich besonders schön beim Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol. Die β -Form ist in Alkohol schwerlöslich und fällt auf Zusatz von Wasser in bis 3 cm langen, roten Nadeln an, die $\frac{1}{2}$ Mol Krystallwasser enthalten. Im Gegensatz dazu ist die α -Form in Alkohol sehr leicht löslich und krystallisiert unter den gleichen Bedingungen ohne Krystallwasser. Es ist merkwürdig, dass eine Substanz, wie die β -Form, die in Wasser nur sehr wenig löslich ist, schon aus 75-proz. Alkohol $\frac{1}{2}$ Mol Krystallwasser zu binden vermag. Das Krystallwasser wurde sowohl qualitativ als auch quantitativ durch die Analyse eindeutig sicher gestellt; es entweicht erst oberhalb 160° unter Verwitterung der Krystalle zu einem dunkelroten Pulver. Die β -Form ist somit dimolekular, d. h. 2 Mol 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methylbenzimidazol vermögen 1 Mol Krystallwasser zu binden. Der Verbindung 241° ist in Wirklichkeit die Formel IIb und nicht die monomolekulare Formel IIa zuzuschreiben¹⁾. Höhere polymere Formen wurden nicht gefunden und waren auch nicht zu erwarten.

Der Isomeriefall bei 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methylbenzimidazol ist als Folge eines Dimerisationsbestrebens anzusehen, das seinerseits durch die elektrostatische Anziehung von in der Molekel vorhandenen, salzbildenden Gruppen bedingt ist.

Als Beweis für die Richtigkeit dieser Zusammenhänge wurde nun die —NH-Gruppe des Imidazolringes derart substituiert, dass

¹⁾ Auch das Nitrobenzolkomplexsalz (V) ist entsprechend dimolekular zu formulieren (mit 4 Mol Krystallnitrobenzol), was aber hier aus Raumangel unterlassen werden musste.

infolge Verminderung der Basizität der Molekel keinerlei Isomerie mehr erwartet werden durfte. Wir wählten hiezu das 5-Amino-1-phenyl-benzimidazol und stellten durch Kondensation mit Dinitrochlorbenzol das entsprechende 5-(2,4-Dinitroanilino)-1-phenyl-benzimidazol (VI) vom Smp. 221° her. Auch hier lässt sich mit konz. Salzsäure ein in gelben Nadeln krystallisierendes Hydrochlorid erhalten. Es ist aber nicht stabil und verliert schon beim Aufbewahren an der Luft allmählich Salzsäure. In verdünnter, heisser Natronlauge ist 5-(2,4-Dinitroanilino)-1-phenyl-benzimidazol unlöslich, aber leichtlöslich in alkoholischem Alkali; mit Nitrobenzol entsteht ein Komplexsalz, das aber nur 1 Mol Krystallnitrobenzol enthält und dieses teilweise beim scharfen Trocknen auf Ton wieder verliert. Alle Umlagerungsversuche über das Hydrochlorid oder das Nitrobenzolkomplexsalz, sowie mit hochsiedenden Lösungsmitteln oder durch Erhitzen über den Schmelzpunkt zeigen dasselbe Resultat: 5-(2,4-Dinitroanilino)-1-phenylbenzimidazol (VI) existiert nur in einer Form (Smp. 221°). Durch die Phenylierung der —NH-Gruppe und damit die Verringerung der Basizität des Imidazolringes wird also, wie erwartet, das Auftreten zweier isomerer Formen verhindert.

Experimenteller Teil.

5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazol (I).

157,5 g 5-Amino-2-methyl-benzimidazol und 201 g 2,4-Dinitrochlorbenzol werden in 1400 cm³ Alkohol unter Zusatz von 200 g kryst. Natriumacetat 2 Stunden in einem Rührkolben unter Rückfluss gehalten. Nach erfolgter Kühlung auf 5° filtriert man den roten Krystallbrei ab und wäscht das Nutschgut mit Wasser aus. Das Rohprodukt schmilzt bei 151—153°. Aus 75-proz. Alkohol krystallisiert die Substanz in roten, stark glänzenden Nadeln vom Smp. 156° (α -Form). Ausbeute 320 g.

3,990 mg Subst. gaben 7,81 mg CO₂ und 1,33 mg H₂O

3,909 mg Subst. gaben 0,618 cm³ N₂ (23°, 741 mm)

C ₁₄ H ₁₁ O ₄ N ₅	Ber. C 53,67	H 3,51	N 22,36%
	Gef. ,, 53,42	,, 3,73	,, 22,49%

Isomere Verbindung (IIb).

Durch Erwärmen des 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazols (I) mit techn. Chloroform, oder durch trockenes Mahlen in der Kugelmühle unter Zusatz eines Impfkristalles einer zuvor auf 180° erwärmten Substanzprobe, erhält man die isomere Verbindung krystallwasserfrei vom Smp 241° (β -Form).

3,916 mg Subst. gaben 7,71 mg CO₂ und 1,36 mg H₂O

4,041 mg Subst. gaben 0,815 cm³ N₂ (24°, 736 mm)

C ₂₈ H ₂₂ O ₈ N ₁₀	Ber. C 53,67	H 3,51	N 22,36%
	Gef. ,, 53,71	,, 3,89	,, 22,45%

Durch Lösen dieser Substanz in der 100fachen Menge Alkohol und Verdünnen des Alkohols mit heissem Wasser auf 75% krystallisiert die Verbindung IIb in oft mehr als 2 cm langen, roten Nadeln, die 1 Mol Krystallwasser enthalten.

3,942 mg Subst. gaben 7,53 mg CO ₂ und 1,43 mg H ₂ O	
3,253 mg Subst. gaben 0,619 cm ³ N ₂ (18°, 743 mm)	
1,960 g Subst. verloren 0,057 g H ₂ O (170°, 12 mm)	
C ₂₈ H ₂₂ O ₈ N ₁₀ , H ₂ O	Ber. C 52,17 H 3,76 N 21,74 H ₂ O 2,80%
	Gef. ,, 52,13 ,, 4,06 ,, 21,82 ,, 2,91%

Die Krystalle verwittern bei ca. 160° und schmelzen dann scharf bei 241°.

Hydrochlorid (III).

Gut pulverisiertes 5-(2,4-Dinitroamino)-2-methyl-benzimidazol (α - oder β -Form) wird mit überschüssiger 15-proz. Salzsäure einige Stunden in einer Porzellankugelmühle gemahlen. Zweckmässig schlemmt man hierauf die gelbe Paste des Hydrochlorids zur Entfernung der anhaftenden Salzsäure in viel Eiswasser auf und nutsch ab. Das Auswaschen bzw. erneute Aufschlemmen in kaltem Wasser muss so lange fortgesetzt werden, bis das Filtrat nicht mehr sauer reagiert.

Aus 15-proz. heisser Salzsäure krystallisiert das Hydrochlorid in dünnen, gelben Nadeln vom Smp. 325—326° u. Z.

4,506 mg Subst. gaben 0,794 cm ³ N ₂ (22°, 742 mm)	
6,336 mg Subst. gaben 2,631 mg AgCl	
C ₁₄ H ₁₂ O ₄ N ₅ Cl	Ber. N 20,04 Cl 10,14%
	Gef. ,, 19,91 ,, 10,27%

Herstellung des komplexen Hydrochlorids (IV).

In einem Rührkölbchen werden 1,75 g gelbes Hydrochlorid (III) in 50 cm³ Benzol aufgeschlemmt. Man erwärmt die Suspension auf 70°, fügt 0,4 cm³ Pyridin als HCl-Akzeptor hinzu und lässt tropfenweise 20 cm³ Wasser zulaufen. Hierbei entsteht eine rote Lösung, aus der alsbald das Komplexsalz in prachtvollen roten Krystallblättchen ausfällt. Ausbeute 1,61 g (99,3% d. Th.). Smp. 283—284° u. Z.

4,672 mg Subst. gaben 0,872 cm ³ N ₂ (20°, 741 mm)	
4,893 mg Subst. gaben 1,148 mg AgCl	
C ₁₄ H ₁₂ O ₄ N ₅ Cl, C ₁₄ H ₁₁ O ₄ N ₅ = C ₂₈ H ₂₃ O ₈ N ₁₀ Cl	Ber. N 21,14 Cl 5,35%
	Gef. ,, 21,13 ,, 5,84%

Durch hydrolytische Spaltung dieses Komplexsalzes erhält man die Verbindung I (Smp. 156°); in siedendem Nitrobenzol erfolgt eine Disproportionierung in das gelbe Hydrochlorid III und das Nitrobenzolkomplexsalz V.

Hydrolyse: 0,1 g rotes Hydrochlorid werden in 1 Liter siedendes Wasser eingetragen und 5 Minuten gekocht. Man erhält die α -Form des 5-(2,4-Dinitroamino)-2-methyl-benzimidazols als orangefarbenen Nadelfilz (Smp. 156°). Im Filtrat befindet sich die abgespaltene Salzsäure.

Disproportionierung: 2 g des komplexen Hydrochlorids werden in 20 cm³ Nitrobenzol während 3 Minuten zum Sieden erhitzt. Es bildet sich alsbald ein gelber, krystalliner Niederschlag des normalen Hydrochlorids III, der durch Filtration abgetrennt wird. Beim Kühlen des Filtrates krystallisiert die β -Form des 5-(2,4-Dinitroamino)-2-methyl-benzimidazols mit Krystallnitrobenzol als Komplexsalz V aus.

Herstellung des Nitrobenzolkomplexsalzes (V).

6 g 5-(2,4-Dinitroamino)-2-methyl-benzimidazol (α - oder β -Form) werden in 100 cm³ Nitrobenzol unter Erwärmen gelöst und dann auf 8° gekühlt, wobei die Lösung beim Reiben mit dem Glasstab zu einem gelben Krystallbrei erstarrt, der abgesaugt und auf Ton getrocknet wird. Durch Umkrystallisieren aus der 15fachen Menge Nitrobenzol erhält man die Verbindung in durchsichtigen, orangefarbenen Prismen, die 4 Mol Krystallnitro-

benzol enthalten. Erst nach mehrtägigem Liegen an der Luft zeigen sich Verwitterungserscheinungen.

2,504; 2,134 g Subst. verloren 1,100; 0,947 g $C_6H_5NO_2$
 $C_{28}H_{22}O_8N_{10}$, 4 $C_6H_5NO_2$ Ber. Nitrobenzol 44,01 Gef. Nitrobenzol 43,93; 44,38%

Die Krystallnitrobenzolbestimmung wurde durch dreistündiges Erhitzen auf 140° bei 14 mm Hg vorgenommen.

5-(2,4-Dinitroanilino)-1-phenyl-benzimidazol (VI).

In einem Rührkolben werden 22,5 g 5-Amino-1-phenyl-benzimidazol und 20 g 2,4-Dinitrochlorbenzol in 280 cm³ Alkohol unter Zusatz von 20 g kryst. Natriumacetat 1 Stunde am Rückfluss gehalten. Das 5-(2,4-Dinitroanilino)-1-phenyl-benzimidazol VI wird abgenutscht und zur Entfernung der Ausgangsmaterialien mit Alkohol ausgekocht. Aus viel Alkohol krystallisiert die Verbindung in haarfeinen, ziegelroten Nadelchen vom Smp. 221°.

4,010 mg Subst. gaben 8,92 mg CO₂ und 1,12 mg H₂O

3,810 mg Subst. gaben 0,641 cm³ N₂ (25°, 737 mm)

$C_{19}H_{13}O_4N_5$ Ber. C 60,80 H 3,47 N 18,67%
 Gef. „ 60,71 „ 3,38 „ 18,68%

Mit konz. Salzsäure lässt sich ein ockergelbes Hydrochlorid, mit Nitrobenzol ein in tiefroten Nadelchen krystallisierendes, 1 Mol Nitrobenzol enthaltendes Komplexsalz herstellen. Diese Verbindung verliert aber schon einen Teil ihres Nitrobenzolgehaltes beim Trocknen auf Ton.

2,342 g Subst. verloren 0,540 g Nitrobenzol

$C_{19}H_{13}O_4N_5$, $C_6H_5NO_2$ Ber. Nitrobenzol 24,70 Gef. Nitrobenzol 23,06%

Zusammenfassung.

1. 5-(2,4-Dinitroanilino)-2-methyl-benzimidazol besitzt Dipolcharakter und zeigt normalerweise den Smp. 156° (I). Die Verbindung krystallisiert aus Wasser oder wässrigem Alkohol ohne Krystallwasser.

2. Durch polare Lösungsmittel (z. B. Nitrobenzol) oder durch Erhitzen auf 170—180° wird die Verbindung I bis zur isomeren Grenzform IIa (Zwitterion) polarisiert und es erfolgt intramolekulare Salzbildung. Die neue Verbindung schmilzt bei 241°.

3. Die Polarisation ist gleichzeitig von einer Dimerisation begleitet, die durch das Dipolmoment (salzbildende Gruppen) bedingt ist. Aus Wasser oder wässrigem Alkohol krystallisiert das Dimerisationsprodukt IIb mit 1 Mol Krystallwasser.

4. Die Spaltung dieses stabilen intramolekularen Salzes tritt naturgemäss nur mit verdünnten Laugen oder Säuren ein.

5. Bei der gegenseitigen Umwandlung der Isomeren können stabile Zwischenformen als Komplexsalze gefasst und ihre Konfiguration in bezug auf die Endformen bestimmt werden.

Die Mikroanalysen wurden in unserem analytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gubser durchgeführt.

Wissenschaftliche Abteilung des Farben-Departements der
 CIBA Aktiengesellschaft, Basel.