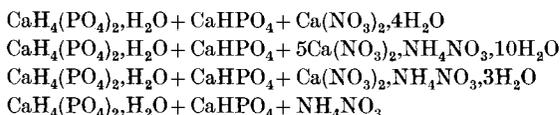


## RÉSUMÉ.

1. Dans le système quinaire  $\text{Ca}^{++}-\text{NH}_4^{+}-\text{H}^{+}-\text{NO}_3^{-}-\text{PO}_4^{---}-\text{H}_2\text{O}$ , nous avons étudié, pour la température de  $25^\circ$ , le domaine des solutions simultanément saturées de phosphate monocalcique et de phosphate bicalcique.

2. Nous avons établi un diagramme de solubilité pour la surface à 2 sels  $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2, \text{H}_2\text{O} + \text{CaHPO}_4$  ainsi que pour les lignes à 3 sels suivantes:



3. A l'aide de ce diagramme, on peut trouver les 4 coordonnées des solutions composées de  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{NH}_4^{+}$ ,  $\text{H}^{+}$ ,  $\text{NO}_3^{-}$ ,  $\text{PO}_4^{---}$  et  $\text{H}_2\text{O}$  qui, à  $25^\circ$ , sont en équilibre de saturation stable avec les phases solides  $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2, \text{H}_2\text{O}$  et  $\text{CaHPO}_4$ , pour autant que ces solutions ne renferment pas plus de 1300 mol.-g  $\text{H}_2\text{O}$  pour 100 ions-g  $\text{NO}_3^{-}$ .

4. Ce diagramme est utilisé pour déterminer les données numériques d'un procédé de préparation de phosphate monocalcique à partir de phosphorite, d'acide nitrique et d'ammoniac.

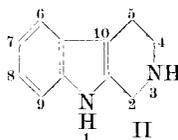
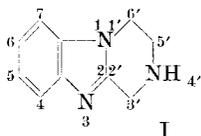
Laboratoire de Chimie minérale et analytique  
de l'Université de Lausanne.

### 134. Piperazino-1',2':1,2-benzimidazole

von J. Schmutz und F. Künzle.

(27. IV. 56.)

Wir interessierten uns für das bis vor kurzem noch nicht beschriebene Ringsystem des Piperazino-1',2':1,2-benzimidazols (I), das gewisse strukturelle Ähnlichkeiten mit dem als Alkaloidbaustein bekannten 2,3,4,5-Tetrahydro- $\beta$ -carbolin (Tetrahydro-norharman) (II)<sup>1)</sup> besitzt und deshalb auch als 10-Aza-2,3,4,5-tetrahydro-3-carbolin bezeichnet werden kann.

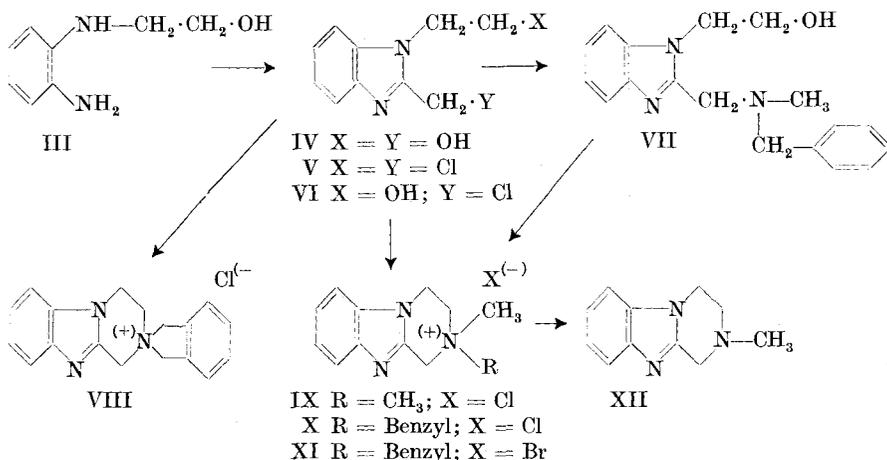


<sup>1)</sup> Das Alkaloid Eleagnin aus *Eleagnus angustifolia* L. (Eleagnaceae) wurde mit Tetrahydro-norharman identifiziert; G. P. Men'shikov, E. L. Gurevich & G. A. Samsowa, Chem. Abstr. **45**, 2490d (1951).

Für die Synthese des Piperazino-1',2':1,2-benzimidazol bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten: a) Angliederung eines Piperazinin-Ringes an Benzimidazol, b) Ringschluss eines geeignet substituierten Piperazins zum Benzimidazol-Derivat. Wir wählten den ersten Weg. Nach Abschluss unserer Arbeit wurde von *Saunders*<sup>2)</sup> eine Synthese dieses Ringsystems beschrieben, die den zweiten Weg befolgt; wir werden noch darauf zurückkommen.

a) Synthese durch Aufbau des Piperazininrings.

N-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-o-phenylendiamin (III)<sup>3)</sup> wurde nach der Methode von *Phillips*<sup>4)</sup> mit Glykolsäure in das 2-Hydroxymethyl-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (IV) übergeführt. Durch Chlorieren mit Thionylchlorid erhielten wir das Dichlorid V, das mit Dimethylamin zum quaternären 4',4'-Dimethyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (IX) cyclisiert wurde. Mit Methylbenzylamin gelangte man zum entsprechenden 4'-Methyl-4'-benzyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (X), mit Dihydro-isoindol zum 4'-(o-Xylylen)-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (VIII).



Das N-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-o-phenylendiamin (III) kann auch mit Chloressigsäure zum 2-Chlormethyl-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (VI) umgesetzt werden. Letzteres ergab mit Methylbenzylamin das 2-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (VII), das nach Chlorieren mit Thionylchlorid oder Bromieren mit Phosphortribromid und anschliessendem Ringschluss ebenfalls das quaternäre Chlorid X bzw. das quaternäre Bromid XI lieferte. Aus beiden quaternären Salzen X bzw. XI erhielten wir durch katalytische

<sup>2)</sup> K. H. Saunders, J. Chem. Soc. 1955, 3275.

<sup>3)</sup> G. R. Ramage & G. Trappe, J. chem. Soc. 1952, 4406.

<sup>4)</sup> M. A. Phillips, J. chem. Soc. 1928, 2393.

Hydrierung mit Pd-Kohle das gesuchte 4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XII), das eine schwache Base darstellt:  $pK_1 = 2,55 \pm 0,05$ ,  $pK_2 = 5,39 \pm 0,05$  bei  $\mu = 0,1$  (KCl) und  $20^\circ$  in Wasser<sup>5)</sup>. Dieses führte man mit Methyljodid in das Methojodid über, anschließend mit Silberchlorid in das Methochlorid, welches sich als identisch mit dem oben synthetisierten 4',4'-Dimethyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (IX) erwies.

UV.-Spektren<sup>6)</sup>: Das Spektrum des 4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazols] (XII) (Fig. 1) stimmt im wesentlichen mit den aus der Literatur für 2-(Dialkylaminomethyl)-benzimidazole<sup>7)</sup> bekannten Daten überein. Die Spektren der quaternären Salze VIII, X und XI sind unter sich praktisch identisch; ihre Maxima bei 275 und 282  $m\mu$  sind weniger ausgeprägt als bei der tertiären Base XII.

	Maxima $m\mu$	$\epsilon$	Minima $m\mu$	$\epsilon$
4'-Methyl-4'-benzyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-bromid (XI)	205	47690	230	3440
	249	8490	272	5480
	275	5950	280	4160
	282	5160		
4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XII) Fig. 1	206	41510	227	2770
	253	7400	262	4640
	275	6140	278	3460
	281	6680		
2-(Dialkylamino-methyl)-benzimidazol, in Alkohol <sup>7)</sup>	—	—	226	3388
	245	6310	260	3981
	277	7943	278	5012
	283	6310		

Umlagerung der quaternären Salze: Durch Behandeln der quaternären Salze VIII und X mit starken Basen besteht die Möglichkeit der Entstehung von interessanten Umlagerungsprodukten. So könnte man z. B. vermitteltst einer *Stevens'schen* Umlagerung<sup>8)</sup> zu den tertiären Basen XV bzw. XIII gelangen.

Nach Einwirkung von Natriummethylat bei  $20^\circ$  auf das 4'-Methyl-4'-benzyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (X)

<sup>5)</sup> Die Bestimmung der pK-Werte verdanken wir Herrn Dr. A. V. Willi. Angegeben sind die pK-Werte der korrespondierenden Säure  $BH_2^{+2}$ .

<sup>6)</sup> Die UV.-Spektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, bestimmt. Sämtliche Spektren wurden in Alkohol als Lösungsmittel aufgenommen.

<sup>7)</sup> E. A. Steck, F. C. Nachod, G. W. Ewing & N. H. Gorman, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3406 (1948). Diese Werte sind nach den Autoren innerhalb der Fehlergrenze für Dimethylaminomethyl-, Diäthylaminomethyl-, Di-n-propylaminomethyl- und Di-n-butylaminomethyl-benzimidazol gültig. Log  $\epsilon$  wurde von uns auf  $\epsilon$  umgerechnet.

<sup>8)</sup> C. K. Ingold, Structure and mechanism in organic chemistry, Cornell University Press 1953, S. 524; G. Wittig, Angew. Chem. **66**, 10 (1954).

isolierten wir in ca. 54-proz. Ausbeute eine kristalline, tertiäre Base  $C_{19}H_{19}N_3$  (XIII<sup>9)</sup>, die im UV. das typische Benzimidazol-Spektrum zeigte [ $\lambda_{\max} = 206 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 54670$ ),  $255 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7520$ ),  $276 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8240$ ),  $283 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8960$ ), vgl. Fig. 1]; durch Druckhydrierung mit Pd-Kohle wurde sie nicht verändert. Die Reaktionsprodukte einer Stevens'schen Umlagerung wären XIII oder XIV, je nachdem ob ein Proton in 3'-Stellung des Piperazinringes oder am Methylenkohlenstoff der Benzylgruppe abgelöst wird<sup>9)</sup>. Wir geben der Formulierung XIII eines 4'-Methyl-3'-benzyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazols]<sup>10)</sup> den Vorzug, da die Methylengruppe des Piperazinringes wahrscheinlich stärker aktiviert ist als diejenige der Benzylgruppe.

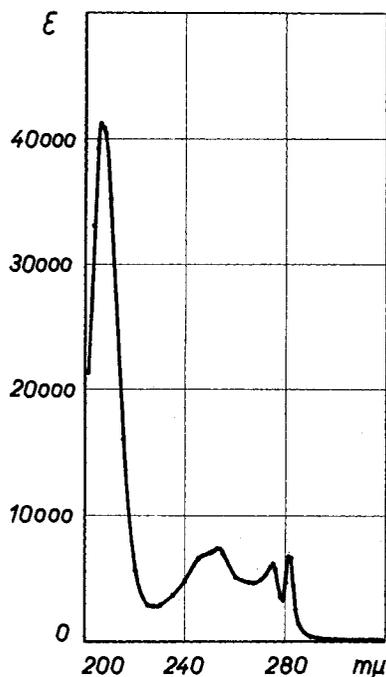


Fig. 1.

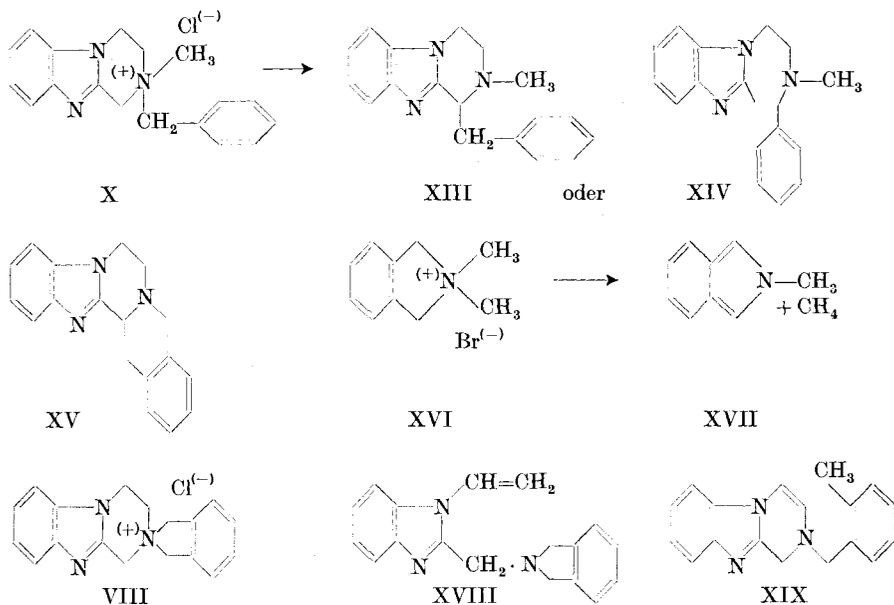
4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XII).

Wo der Basenangriff beim 4'-(o-Xylylen)-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (VIII) erfolgt, ist nicht ohne weiteres ersichtlich. Wird z. B. ein Proton an der Methylengruppe in 3'-Stellung des Piperazinringes abgelöst, so besteht die Möglichkeit der Bildung

<sup>9)</sup> Die von uns angewandten Reaktionsbedingungen werden kaum eine *Sommelet*-sche Umlagerung<sup>8)</sup> begünstigen.

<sup>10)</sup> Die Addition des UV.-Spektrums des Benzylrestes [vgl. Toluol  $\lambda_{\max}$ :  $205 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = \text{ca. } 10000$ ) und  $250\text{--}270 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = \text{ca. } 100\text{--}500$ )] zu demjenigen des 4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazols] (XII, Fig. 1) hat nur eine Erhöhung der Extinktionen zur Folge.

des pentacyclischen Ringsystems XV. Auch die Entstehung eines Isoindol-Derivates ist nicht von der Hand zu weisen. *Wittig* und Mitarbeiter<sup>11)</sup> erhielten z. B. aus N,N-Dimethyl-dihydro-isoindoliumbromid (XVI) unter Abspaltung von Methan N-Methyl-isoindol (XVII).



Nach Einwirkung von Natriummethylat bei 20° auf das quaternäre Salz VIII isolierten wir in ca. 88-proz. Ausbeute eine etwas zersetzliche tertiäre, kristalline Base, deren Analyse auf die Formel  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3$  (XV) passte. Das UV.-Spektrum jedoch war vom Benzimidazol-Spektrum stark verschieden, wodurch für diese Base die Konstitution XV ausgeschlossen werden kann. Es hatte sich ein neues Maximum bei 228  $m\mu$  ( $\epsilon = 18814$ ) ausgebildet, und die längerwelligen Maxima des Benzimidazol-Spektrums waren nur noch angedeutet (Fig. 2).

Eine Isoindol-Struktur konnte ebenfalls ausgeschlossen werden: die charakteristische *Ehrlich'sche* Farbreaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (blaurot  $\rightarrow$  tiefblau<sup>11)</sup>) war negativ; das UV.-Spektrum von N-Methylisoindol (XVII) zeigte zwar ein Maximum bei 225  $m\mu$  ( $\epsilon = 46200$ ) (Fig. 2), der hohe Extinktionskoeffizient schliesst aber eine solche Struktur für unsere Base aus<sup>12)</sup>.

<sup>11)</sup> *G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoch & G. Koenig*, Liebigs Ann. Chem. **572**, 1 (1951). Siehe auch *G. Wittig et al.*, *ibid.* **584**, 1 (1953); **589**, 55 (1954); **594**, 89 (1955).

<sup>12)</sup> Wir danken Herrn Professor Dr. *G. Wittig*, Tübingen, für die freundliche Überlassung einer authentischen Probe N-Methylisoindol.

Als weitere sauerstofffreie chromophore Gruppe für die unbekannte Base könnte eine Aminobenzal-Gruppierung c1ccc(cc1)C(=O)N in Betracht gezogen werden. Benzal-methylamin zeigte aber im UV.-Spektrum zwei ausgeprägte Maxima bei  $206\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 20395$ ) und bei  $245\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15125$ ), so dass diese chromophore Gruppe kaum in Frage kommt (Fig. 2).

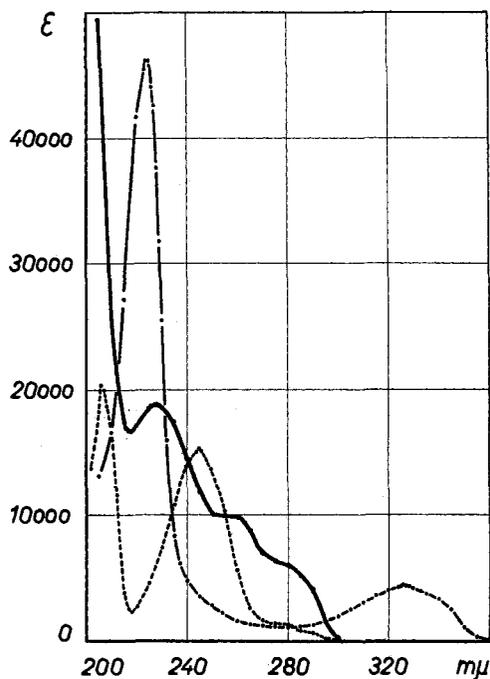


Fig. 2.

- · — · — Umlagerungsprodukt  $C_{18}H_{17}N_3$  aus VIII.
- · — · — N-Methylisindol (XVII).
- · — · — Benzal-methylamin.

Wie unsere neue Base weisen dagegen substituierte Vinylamine im Bereich von  $228\text{ m}\mu$  ein Maximum auf; so besitzt z. B. 1-Piperidinobuten-(1) ein Maximum bei  $228\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10000$ , in n-Hexan<sup>13)</sup><sup>14)</sup>).

Erwartungsgemäss nahm die Base bei der Mikrohydrierung mit  $PtO_2$  in Alkohol rasch 1 Mol Wasserstoff auf. Die präparative Druckhydrierung mit Raney-Nickel ergab eine neue, kristallisierte Base der erwarteten Summenformel  $C_{18}H_{19}N_3$ , die wieder das charakteristische Benzimidazol-Spektrum aufwies [ $\lambda_{\max}$ :  $207\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 53268$ ),  $255\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8079$ ),  $276\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7517$ ),  $284\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7604$ ), vgl. Fig. 1]. Die

<sup>13)</sup> K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 45.

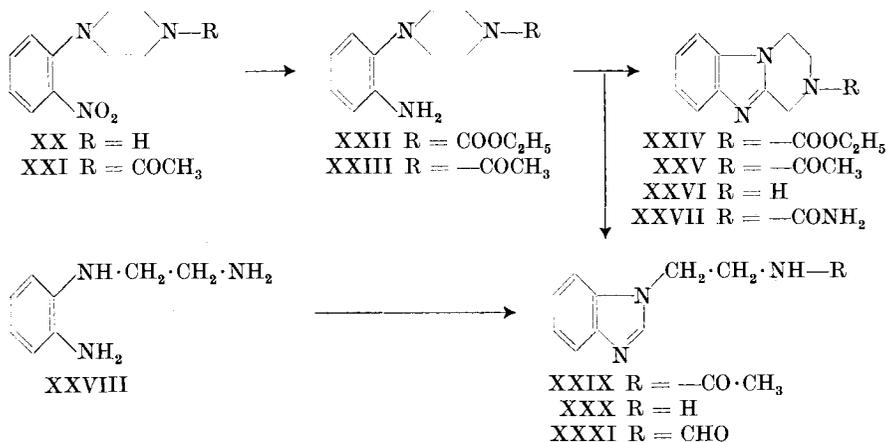
<sup>14)</sup> N. J. Leonard & D. M. Locke, J. Amer. chem. Soc. 77, 437 (1955).

hydrierte Base liess sich mit Acetanhydrid nicht acetylieren, was auf eine tertiäre Base hindeutet. Alle diese Befunde sind z. B. mit der Struktur XVIII oder XIX<sup>15)</sup> vereinbar. Die Arbeit wurde in dieser Richtung nicht weiter verfolgt.

### b) Synthese durch Aufbau des Benzimidazol-Ringes.

Zum Vergleich unserer Synthese schien es interessant, den von *Saunders*<sup>2)</sup> beschrittenen Weg zu untersuchen. Dieser Autor diazotierte das 1-(*o*-Aminophenyl)-4-carbäthoxy-piperazin (XXII) und verkochte anschliessend das Azid in Nitrobenzol unter N<sub>2</sub>-Abspaltung und Dehydrierung (Bildung von Anilin aus Nitrobenzol) zum 4'-Carbäthoxy-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XXIV). Die Ausbeute an Endprodukt, das durch Chromatographie isoliert wurde, war allerdings gering.

Wir wiederholten diese Ringschlussreaktion mit dem 1-(*o*-Aminophenyl)-4-acetyl-piperazin (XXIII), das wir vom 1-(*o*-Nitrophenyl)-piperazin (XX) ausgehend über das Acetylderivat XXI gewannen. Ebenfalls in bescheidener Ausbeute (23,8% d. Th.) konnte eine kristalline Base C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>3</sub> isoliert werden, der die Konstitution des 4'-Acetyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazols] (XXV) zukommt. Nach Verseifung mit Salzsäure isolierten wir das kristalline Piperazino-1',2':1,2-benzimidazol (XXVI), das als Harnstoffderivat XXVII charakterisiert wurde. Durch Methylieren von XXVI mit Methyljodid erhielt man das oben beschriebene 4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XII), womit die Konstitution von XXV bewiesen ist.



<sup>15)</sup> Es ist nicht sicher, ob das Hydrierungsergebnis gegen die Struktur XIX spricht, da eine *o*-Methyl-benzyl-Gruppe eventuell hydrogenolytisch schwer abspaltbar sein könnte; vgl. *L. Birkofer*, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 429 (1942), und *R. G. Jones*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 383 (1949).

Die ölige Mutterlauge von XXV liess sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren und gab ein kristallisiertes Hydrochlorid  $C_{11}H_{14}ON_3Cl$ . Es handelt sich bei dieser Base, die das typische Benzimidazol-Spektrum zeigte [ $\lambda_{\max}$ : 205  $m\mu$  ( $\epsilon = 42083$ ), 254  $m\mu$  ( $\epsilon = 6904$ ), 275  $m\mu$  ( $\epsilon = 4849$ ), 282  $m\mu$  ( $\epsilon = 4927$ )], um das noch unbekanntes 3-( $\beta$ -Acetyl-amino-äthyl)-benzimidazol (XXIX). Durch Verseifung mit Salzsäure liess es sich in das bereits bekannte kristalline 3-( $\beta$ -Aminoäthyl)-benzimidazol-dihydrochlorid (XXX)<sup>16</sup> überführen. Da sich dieses Hydrochlorid für eine eindeutige Identifizierung weniger eignete, wurde die Base in das kristalline N-Formyl-derivat XXXI verwandelt; dieses erwies sich mit einem auf anderem Wege bereiteten Präparat als identisch.

Wir synthetisierten das 3-( $\beta$ -Formyl-amino-äthyl)-benzimidazol (XXXI) direkt aus N-( $\beta$ -Aminoäthyl)-o-phenylendiamin (XXVIII)<sup>17</sup> und 98-proz. Ameisensäure. Das 3-( $\beta$ -Aminoäthyl)-benzimidazol (XXX) liess sich aus XXXI durch Verseifen mit Salzsäure erhalten oder einfacher direkt aus N-( $\beta$ -Aminoäthyl)-o-phenylendiamin (XXVIII) mit Ameisensäure-Salzsäure<sup>18</sup>) nach der Methode von Phillips<sup>4</sup>).

Wir danken Herrn A. Baillo für die Aufnahme der UV.-Spektren.

### Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung (Leitung: Dr. H. Lehmer) ausgeführt.

2-Hydroxymethyl-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (IV). Eine Mischung von 15,2 g (0,1 Mol) N-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-o-phenylendiamin (III)<sup>3</sup>), 11,4 g (0,15 Mol) Glykolsäure und 100  $cm^3$  4-n. HCl erhitzte man 2 Std. unter Rückfluss. Darauf wurde mit konz. Ammoniaklösung schwach alkalisch gestellt, stark abgekühlt, die Substanz abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen; Ausbeute 18 g Kristalle vom Smp. 146–155°. Man kristallisierte aus heissem Wasser unter Zusatz von Kohle um und erhielt flache, rhombische Kristalle vom Smp. 156–157°.

$C_{10}H_{12}O_2N_2$	Ber. C 62,48	H 6,29	N 14,58%
(192,21)	Gef. „ 62,48	„ 6,36	„ 14,55%

2-Chlormethyl-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (VI). Eine Mischung von 15,2 g (0,1 Mol) N-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-o-phenylendiamin (III)<sup>3</sup>), 14,2 g (0,15 Mol) Chloressigsäure und 100  $cm^3$  4-n. HCl erhitzte man 2 Std. unter Rückfluss. Darauf wurde unter gutem Kühlen mit konz. Ammoniaklösung neutralisiert, wobei die Substanz auskristallisierte, die abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen wurde. Ausbeute: 13 g Kristalle vom Smp. 130–132°. Aus Aceton-Äther, unter Zusatz von Kohle, prismatische Kristalle vom Smp. 131–132°.

$C_{10}H_{11}ON_2Cl$	Ber. C 57,01	H 5,26	N 13,30%
(210,67)	Gef. „ 57,15	„ 5,34	„ 13,20%

2-Chlormethyl-3-( $\beta$ -Chloräthyl)-benzimidazol (V). 15 g 2-Hydroxymethyl-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (IV) erhitzte man mit 80  $cm^3$  Thionylchlorid 2½ Std. unter Rückfluss. Darauf wurde das überschüssige Thionylchlorid am Vakuum

<sup>16</sup>) P. Mamalis, V. Petrow & B. Sturgeon, J. chem. Soc. 1950, 1600.

<sup>17</sup>) F. Linsker & R. L. Evans, J. org. Chemistry, 10, 283 (1945); J. P. Fourneau & Y. de Lestrangle, Bull. Soc. chim. France, 1947, 827.

<sup>18</sup>) Mamalis et al.<sup>16</sup>) synthetisierten XXX über das 3-( $\beta$ -Phtalimido-äthyl)-benzimidazol, welches mit Hydrazin gespalten wurde.

abgedampft, der kristalline Rückstand mit Aceton-Äther angerieben und abgenutscht. Ausbeute: 19 g Hydrochlorid, Nadeln vom Smp. 152—156° (Zers.). Dieses löste man unter schwachem Erwärmen in Wasser und neutralisierte unter gutem Kühlen mit konz. Ammoniaklösung. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen. Ausbeute: 16,6 g Kristalle vom Smp. 96—98°. Aus Aceton-Petroläther, unter Zusatz von Kohle, prismatische Kristalle vom Smp. 98—100°.

$C_{10}H_{10}N_2Cl_2$  (229,11) Ber. C 52,42 H 4,40% Gef. C 52,48 H 4,80%

2-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (VII). 8,4 g (0,04 Mol) 2-Chlormethyl-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (VI) wurden in 70 cm<sup>3</sup> abs. Aceton mit 8,6 g (0,08 Mol) Methylbenzylamin 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Das vom auskristallisierten Methylbenzylamin-hydrochlorid abgenutschte und stark eingeeengte Filtrat kristallisierte auf Zusatz von etwas Wasser. Ausbeute: 9,9 g, Smp. 136—138°. Aus Aceton flache, prismatische Kristalle vom Smp. 138—139°.

$C_{18}H_{21}ON_3$  Ber. C 73,19 H 7,17 N 14,23%  
(295,37) Gef. ,, 73,09 ,, 7,34 ,, 14,41%

4',4'-Dimethyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (IX). 9,2 g (0,04 Mol) 2-Chlormethyl-3-( $\beta$ -chloräthyl)-benzimidazol (V) wurden in 100 cm<sup>3</sup> abs. Aceton mit 3,6 g (0,08 Mol) Dimethylamin 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Das auskristallisierte Dimethylamin-hydrochlorid nutschte man ab, dampfte das Filtrat im Vakuum bei 40° auf ein kleines Volumen ein, versetzte mit Wasser und schüttelte mit Chloroform aus. Die über Pottasche getrockneten Chloroformauszüge wurden im Vakuum bei 40° stark eingeeengt, der Rückstand in 250 cm<sup>3</sup> abs. Isopropanol gelöst und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf engte man im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und bewirkte durch Zusatz von abs. Äther die Kristallisation. Ausbeute: 5,2 g hygroskopische Kristalle vom Smp. 232—235° (Zers.). Aus abs. Isopropanol-Äther hygroskopische Kristalle vom Smp. 233—235° (Zers.).

$C_{12}H_{16}N_3Cl$  Ber. C 60,62 H 6,78 N 17,68%  
(237,29) Gef. ,, 59,56 ,, 7,08 ,, 17,54%

4'-Methyl-4'-benzyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (X) aus (V). 29,8 g (0,13 Mol) 2-Chlormethyl-3-( $\beta$ -chloräthyl)-benzimidazol (V) wurden in 200 cm<sup>3</sup> abs. Aceton mit 27,9 g (0,26 Mol) Methylbenzylamin 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Die durch Aufarbeitung wie bei IX erhaltenen und über Pottasche getrockneten Chloroformauszüge wurden im Vakuum bei 40° stark eingeeengt, der Rückstand in 600 cm<sup>3</sup> abs. Isopropanol gelöst und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Weitere Behandlung wie bei IX ergab 28,5 g Kristalle vom Smp. 190—192° (Zers.). Aus abs. Alkohol-Äther feine, prismatische Nadeln vom Smp. 193—194° (Zers.).

$C_{18}H_{20}N_3Cl$  Ber. C 68,88 H 6,42 N 13,39%  
(313,82) Gef. ,, 68,60 ,, 6,50 ,, 13,48%

Die gleiche Substanz wurde aus 2-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (VII) nach Chlorierung mit Thionylchlorid und anschliessendem Ringschluss erhalten.

4'-Methyl-4'-benzyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-bromid (XI) aus (VII). 8 g 2-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-3-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-benzimidazol (VII) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform mit 12 cm<sup>3</sup> PBr<sub>3</sub> 2 Std. in einem Ölbad von ca. 80—85° erwärmt (bei stärkerem Erhitzen entsteht Benzylbromid). Das überschüssige PBr<sub>3</sub> dampfte man am Vakuum möglichst vollständig ab, zersetzte den Rückstand mit Eis und verd. Natronlauge und schüttelte mit Chloroform aus. Der Ringschluss wurde wie oben beschrieben in 200 cm<sup>3</sup> abs. Isopropanol vorgenommen. Ausbeute: 6,3 g Kristalle vom Smp. 186—188° (Zers.). Aus abs. Alkohol-Äther Kristalle vom Smp. 187—189° (Zers.).

$C_{18}H_{20}N_3Br$  Ber. C 60,34 H 5,63 N 11,73%  
(358,28) Gef. ,, 60,47 ,, 5,70 ,, 11,66%

4'-(o-Xylylen)-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (VIII). 10,6 g 2-Chlormethyl-3-( $\beta$ -chloräthyl)-benzimidazol (V) wurden in 90 cm<sup>3</sup> abs. Aceton mit 11 g Dihydro-isoindol 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Das auskristallisierte Dihydro-isoindol-hydrochlorid nutschte man ab und arbeitete das sich rasch schwarz verfärbende Filtrat wie oben auf. Ausbeute: 8,3 g Kristalle vom Smp. 210—215° (Zers.). Aus abs. Isopropanol-Äther Blättchen vom Smp. 247—250° (Zers.).

C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> Cl	Ber. C 69,33	H 5,82	N 13,48%
(311,81)	Gef. ,, 68,98	,, 6,10	,, 13,31%

4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XII). 7,2 g (0,02 Mol) 4'-Methyl-4'-benzyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-bromid (XI) wurden in 100 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1 g 5-proz. Pd-Kohle bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von etwas mehr als 0,02 Mol H<sub>2</sub> unterbrach man die Hydrierung, filtrierte vom Katalysator ab und engte das Filtrat ein, wobei ein Hydrobromid auszukristallisieren begann. Durch Zusatz von abs. Äther wurde die Kristallisation vervollständigt; man erhielt 3,5 g feine Nadeln des Dihydrobromids von XII, vom Smp. 243—255° (starke Zers.).

C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> (351,00)	Ber. N 11,97	Br 45,54%	Gef. N 12,08	Br 45,20%
---	--------------	-----------	--------------	-----------

Die Mutterlauge wurde vom Lösungsmittel befreit, mit den Kristallen vereinigt, die Base mit konz. Natronlauge freigelegt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus Aceton-Äther 3,5 g prismatische Kristalle vom Smp. 146—147°. Die Base ist wasserlöslich.

C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 70,56	H 7,00	N 22,44%
(187,24)	Gef. ,, 70,64	,, 7,01	,, 22,55%

Das entsprechende quaternäre Chlorid X lieferte dieselbe Base vom Smp. 146—147°, die bei der Aufarbeitung ebenfalls als Dihydrochlorid anfiel.

Mit molarer Menge Methyljodid wurde aus dieser tertiären Base XII ein Methojodid vom Smp. 212—215° (Zers.) erhalten und daraus mit frisch gefälltem Silberchlorid das 4',4'-Dimethyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (IX) vom Smp. 232—234°.

4'-Methyl-3'-benzyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (?) (XIII). 18,9 g (0,06 Mol) 4'-Methyl-4'-benzyl-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (X) in 120 cm<sup>3</sup> abs. Methanol wurden mit einer Lösung von 3 g Natrium in 60 cm<sup>3</sup> abs. Methanol versetzt und 40 Min. bei 20° stehengelassen. Darnach wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand, ein hellgelbes Öl (16,6 g), kristallisierte beim Stehen; aus Aceton-Petroläther 9 g (53,9% d. Th.) vom Smp. 110—115°, die aus Aceton-Äther prismatische Kristalle vom Smp. 116—117° ergaben.

C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 77,94	H 6,90	N 15,15%
(277,36)	Gef. ,, 78,03	,, 7,16	,, 15,01%

Eine Probe der Base blieb bei einem Hydrierungsversuch in Alkohol mit 5-proz. Pd-Kohle bei 50 atü unverändert.

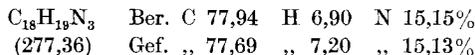
Einwirkung von Natriummethylat auf 4'-(o-Xylylen)-[piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chlorid (VIII). 15,6 g (0,05 Mol) VIII in 80 cm<sup>3</sup> abs. Methanol wurden mit einer Lösung von 1,6 g (0,07 At) Natrium in 50 cm<sup>3</sup> abs. Methanol versetzt. Nach 20 Min. Stehen bei 20° arbeitete man wie oben auf, wobei mit Chloroform ausgeschüttelt wurde, da die Substanz in Äther schwer löslich war. Aus Aceton-Äther 12 g Kristalle (87,6%) vom Smp. 112—115°; nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther etwas bräunliche, schwach zersetzliche, prismatische Platten vom Smp. 114—115°.

C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 78,51	H 6,22	N 15,26%	D.Z. 1,00
(275,34)	Gef. ,, 78,44	,, 6,42	,, 15,35%	,, 1,03

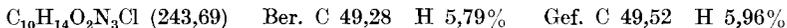
Die D.Z. wurde durch Mikrohydrierung mit PtO<sub>2</sub> in Alkohol bestimmt.

Dihydro-Derivat: 2,5 g obiger Base wurden in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol mit Raney-Nickel bei 50 atü hydriert. Es wurde darauf vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Aus Aceton-Petroläther 2,2 g prismatische Kristalle

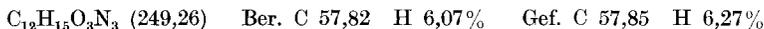
vom Smp. 94—95°, die aus Aceton Nadeln vom Smp. 76—78° ergaben, die sich in Prismen vom Smp. 95—96° umlagerten.



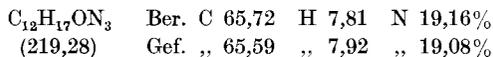
1-(o-Nitrophenyl)-piperazin (XX). Zu einer siedenden Lösung von 250 g Piperazin-hexahydrat in 300 cm<sup>3</sup> n-Butanol wurde eine Lösung von 114 g o-Nitrochlorbenzol in 80 cm<sup>3</sup> n-Butanol im Verlauf von ca. 1 Std. getropft, darauf erhitze man noch 1½ Std. unter Rückfluss. Das überschüssige Piperazin wurde abdestilliert, der Rückstand in Wasser unter Zusatz von konz. Salzsäure gelöst und mit Äther ausgeschüttelt. Die saure, wässrige Phase stellte man mit Natronlauge alkalisch, schüttelte mit Äther aus und destillierte den Äherrückstand: 97 g rotes Öl vom Sdp. 120—126°/0,1 mm; das Hydrochlorid kristallisierte aus abs. Alkohol-Äther in gelben Prismen vom Smp. 159—162°.



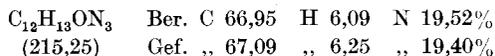
1-(o-Nitrophenyl)-4-acetyl-piperazin (XXI). Zu 50 g 1-(o-Nitrophenyl)-piperazin (XX) in 200 cm<sup>3</sup> Chloroform tropfte man unter Rühren 75 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid. Infolge der stark exothermen Reaktion kam die Lösung zum Sieden. Die Chloroformphase wurde mit verd. Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt; der Chloroformrückstand kristallisierte aus Aceton-Äther in gelben Prismen (49,6 g) vom Smp. 69—70°.



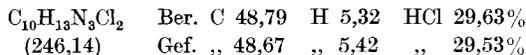
1-(o-Aminophenyl)-4-acetyl-piperazin (XXIII). 49 g 1-(o-Nitrophenyl)-4-acetyl-piperazin (XXI) wurden in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol mit 0,5 g 5-proz. Pd-Kohle bei 50 atü hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein; der feste Rückstand lieferte aus Aceton-Äther 41,3 g Blättchen vom Smp. 130—131°.



4'-Acetyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XXV). 83,2 g (0,38 Mol) 1-(o-Aminophenyl)-4-acetyl-piperazin (XXIII) löste man in einer Mischung von 500 cm<sup>3</sup> Wasser und 90 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und diazotierte bei 0° mit Natriumnitrit bis zur Blaufärbung von Stärkepapier. Die Diazoniumlösung liess man unter Rühren und Eiskühlung in 800 cm<sup>3</sup> 20-proz. Natriumacetat-Lösung, enthaltend 25 g Natriumazid, einlaufen, wobei sich das Azid kristallin abschied. Nach 10 Min. schüttelte man dieses einmal mit 300 cm<sup>3</sup> und zweimal mit je 100 cm<sup>3</sup> Nitrobenzol aus. Die vereinigten Nitrobenzollösungen wurden darauf in 400 cm<sup>3</sup> auf 180—183° erhitztes Nitrobenzol langsam eingetropft, wobei sich Stickstoff entwickelte. Die Lösung erhitze man noch 10 Min. weiter, destillierte das Nitrobenzol im Vakuum und den Rückstand im Hochvakuum. Ausbeute: 51,8 g zähes Öl vom Sdp. 203—214°/0,1 mm. Durch Kristallisation aus Aceton-Äther konnten 19,4 g Kristalle (23,8%) vom Smp. 138—140° gewonnen werden, die aus Aceton-Äther prismatische Kristalle vom Smp. 140—140,5° ergaben. (Untersuchung der Mutterlauge siehe weiter unten.)



Piperazino-1',2':1,2-benzimidazol (XXVI). 5 g 4'-Acetyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XXV) wurden in 50 cm<sup>3</sup> 4-n. Salzsäure 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Salzsäure dampfte man im Vakuum möglichst ab, wobei das Dihydrochlorid auskristallisierte. Dieses wurde nach Zusatz von Methanol abgenutscht und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 5,7 g Nadeln vom Smp. 237—298° (Zers.). Aus Methanol Kristalle vom Smp. 237—242° (Zers.). Wenig Substanz war erst bei 298° ganz geschmolzen.



Die Base wurde mit konz. Natronlauge freigelegt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand kristallisierte aus Aceton-Äther in prismatischen Platten vom Smp. 130—131°. Die Base ist wasserlöslich.

$C_{10}H_{11}N_3$  (173,21) Ber. N 24,26% Gef. N 24,20%

4'-Carbamido-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XXVII). 1,9 g Piperazino-1',2':1,2-benzimidazol (XXVI) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit 0,9 g Kaliumcyanat versetzt und die Lösung mit verd. Essigsäure neutralisiert. Nach einigem Stehen kristallisierte 1,6 g Substanz aus; aus siedendem Wasser kleine, prismatische Kristalle vom Smp. 263—266° (Zers.).

$C_{11}H_{12}ON_4$  (216,24) Ber. C 61,09 H 5,59% Gef. C 61,04 H 5,73%

4'-Methyl-[piperazino-1',2':1,2-benzimidazol] (XII) aus XXVI. 1,7 g Piperazino-(1',2'-1,2)-benzimidazol (XXVI) in 20 cm<sup>3</sup> abs. Aceton wurden mit 0,7 g Methyljodid 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von etwas abs. Äther kühlte man gut ab und nutschte vom ausgefallenen Hydrojodid der Base XXVI ab. Das Filtrat engte man ein, kristallisierte aus Aceton-Äther und erhielt 0,6 g prismatische Kristalle vom Smp. 145—147°; Misch-Smp. mit der S. 1153 beschriebenen Base XII gleich.

$C_{11}H_{13}N_3$  (187,24) Ber. C 70,56 H 7,00% Gef. C 70,66 H 7,15%

Untersuchung der Mutterlauge von XXV: 3-(β-Acetylamino-äthyl)-benzimidazol (XXIX). Die Mutterlauge von XXV wurden redestilliert: 30 g zähes Öl vom Sdp. 202—206°/0,07 mm; daraus erhielt man nach Ansäuern mit HCl-Gas aus abs. Isopropanol-Äther 23,8 g Hydrochlorid in Nadeln vom Smp. 175—184°.

$C_{11}H_{14}ON_3Cl$  Ber. C 55,12 H 5,89 N 17,53%  
(239,70) Gef. „ 55,44 „ 5,93 „ 17,35%

3-(β-Aminoäthyl)-benzimidazol (XXX) aus XXIX. 23,5 g 3-(β-Acetylamino-äthyl)-benzimidazol-hydrochlorid (XXIX) wurden mit 120 cm<sup>3</sup> 4-n. Salzsäure 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man destillierte die Salzsäure im Vakuum ab, stellte den Rückstand mit konz. Natronlauge alkalisch und schüttelte mit Chloroform aus. Ausbeute: 13,2 g Öl vom Sdp. 129—132°/0,1 mm. Das schwer lösliche Dihydrochlorid kristallisierte aus Methanol in Nadeln, die sich zwischen 225—244° zu groben Prismen vom Smp. 252 bis 255° umwandeln. Misch-Smp. mit XXX aus XXVIII (siehe unten) gleich.

$C_9H_{13}N_3Cl_2$  Ber. C 46,17 H 5,62 N 17,95 Cl 30,43%  
(233,13) Gef. „ 46,07 „ 5,70 „ 17,92 „ 30,56%

3-(β-Formylamino-äthyl)-benzimidazol (XXXI): a) aus XXX. 1 g 3-(β-Aminoäthyl)-benzimidazol (XXX, Base siehe oben) wurde mit 15 cm<sup>3</sup> 98-proz. Ameisensäure 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man engte darauf im Vakuum stark ein, setzte die Base mit konz. Natronlauge frei und schüttelte mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand kristallisierte aus Aceton-Äther in feinen Nadeln vom Smp. 147—148°, Misch-Smp. mit 3-(β-Formylamino-äthyl)-benzimidazol vom Smp. 147—148° (siehe unten) gleich.

$C_{10}H_{11}ON_3$  (189,21) Ber. C 63,47 H 5,86% Gef. C 63,76 H 5,94%

b) aus XXVIII. 7,3 g N-(β-Aminoäthyl)-o-phenylendiamin (XXVIII)<sup>17</sup> erhitzte man in 40 cm<sup>3</sup> 98-proz. Ameisensäure 6 Std. unter Rückfluss. Es wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Aus Methanol-Äther 6,3 g feine, lange Nadeln vom Smp. 143 bis 146°, nach Umkristallisation aus Alkohol-Aceton Smp. 147—148°.

$C_{10}H_{11}ON_3$  Ber. C 63,47 H 5,86 N 22,21%  
(189,21) Gef. „ 63,19 „ 6,10 „ 22,10%

3-(β-Aminoäthyl)-benzimidazol (XXX) aus XXVIII und aus XXXI. 5 g N-(β-Aminoäthyl)-o-phenylendiamin (XXVIII)<sup>17</sup> wurden mit 20 cm<sup>3</sup> 85-proz. Ameisensäure und 40 cm<sup>3</sup> 4-n. Salzsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt dampfte man im Vakuum zur Trockne ein, löste den Rückstand in Methanol,

behandelte mit Kohle und brachte durch Zusatz von Äther zur Kristallisation: 4,5 g Nadeln vom Smp. 228—246°; das schwerlösliche Dihydrochlorid kristallisierte aus Methanol in Nadeln, die bei 228° zu schmelzen begannen und sich in Prismen vom Smp. 250—253° umwandelten. In der Literatur wird der Smp. 280° angegeben<sup>16)18)</sup>.

$C_9H_{13}N_3Cl_2$	Ber. C 46,17	H 5,60	N 17,95	HCl 31,14%
(234,13)	Gef. „ 46,25	„ 5,61	„ 17,93	„ 31,05%

Das gleiche Dihydrochlorid wurde durch Verseifen des 3-( $\beta$ -Formylamino-äthyl)-benzimidazols (XXXI) mit 4-n. Salzsäure erhalten.

### Zusammenfassung.

Es wird die Synthese des Piperazino-1',2':1,2-benzimidazol-Ringsystems beschrieben: a) durch Angliederung eines Piperazin-Ringes an Benzimidazol; b) durch Ringschluss eines geeignet substituierten Piperazins zum Benzimidazol-Derivat nach der Methode von *Saunders*<sup>2)</sup>.

Es wird die durch Natriummethylat bedingte Umlagerung der quaternären [Piperazinium-1',2':1,2-benzimidazol]-chloride VIII und X untersucht und die Konstitution der Umlagerungsprodukte diskutiert.

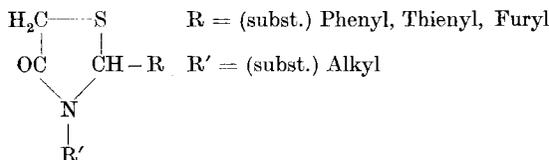
Forschungsinstitut der *Dr. A. Wander AG.*, Bern,  
Leiter: PD. Dr. med. *G. Schönholzer.*

## 135. Zur Synthese von 4-Thiazolidonderivaten

von **W. Pacha** und **H. Erlenmeyer.**

(3. V. 56.)

Schon vor längerer Zeit wurde gefunden, dass einigen Derivaten des 4-Thiazolidons eine ausgeprägte biologische Wirkung zukommt. Verbindungen vom Typus



erwiesen sich als wirksam gegen elektrisch und durch Metrazol induzierte Konvulsionen<sup>1)</sup>. Später wurde in den Laboratorien der *Chas. Pfizer & Co., Inc.* festgestellt, dass ein *Streptomyces*-Antibiotikum

<sup>1)</sup> *H. D. Troutman & L. M. Long*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3436 (1948).