

247. Über Pyromellitsäure- und Cumidinsäure-Derivate.

XII. Teil [1]¹⁾

Einige Benzimidazole aus Pyromellitsäure-dianhydrid

von B. K. Manukian

(2. X. 64)

In früheren Arbeiten [2] haben wir die Umsetzung von Dichlor- bzw. Dibrompyromellitsäure-dianhydrid mit aliphatischen und aromatischen Monoaminen behandelt. Im folgenden möchten wir über Kondensationen derartiger Dianhydride, und zwar von Pyromellitsäure-dianhydrid mit aromatischen Diaminen berichten, die zu Benzimidazolen führen. Bei der Umsetzung von Pyromellitsäure-dianhydrid (I)²⁾ mit *o*-Phenylendiamin bzw. mit 1,8-Diaminonaphthalin war die Bildung der Stellungen- bzw. *cis-trans*-Isomeren II und III bzw. IV und V zu erwarten. Von diesen liefern nur die *trans*-Isomeren III und V die zugehörigen Leukoverbindungen III-a und V-a. Die *cis*-Isomeren II und IV können keine analogen Leukoverbindungen bilden.

DIESBACH & RIAT [3] haben erstmals das gelborange Terephthaloylen-bis-benzimidazol (III) durch Verschmelzen von I mit *o*-Phenylendiamin bei 120–130° erhalten, ohne dabei auf die Bildungsmöglichkeit von *cis-trans*-Isomeren hinzuweisen. Nach ARIENT & HAVLIČKOVÁ [4] soll diese Darstellung von III nicht reproduzierbar sein; diese Forscher konnten aber III durch Kondensation von Pyromellitsäure-tetrachlorid mit dem erwähnten Diamin in Pyridin erhalten. Nun hat ELEONORE LUTZ [5] schon vor längerer Zeit an unserem Institut III nach DIESBACH & RIAT herstellen können. Wie sie fand, ergibt diese Verbindung mit Dithionit eine königsblaue Küpe, was für die *trans*-Formel spricht. Ein Jahr später konnte RÜTTIMANN [6] Pyromellitsäure-dianhydrid (I) mit 3,4-Diaminobenzoesäure-äthylester in Eisessig-Acetanhydrid zu einem Benzimidazoldicarbonsäure-diäthylester kondensieren, für den er ohne Begründung die *cis*-Formel VI postuliert.

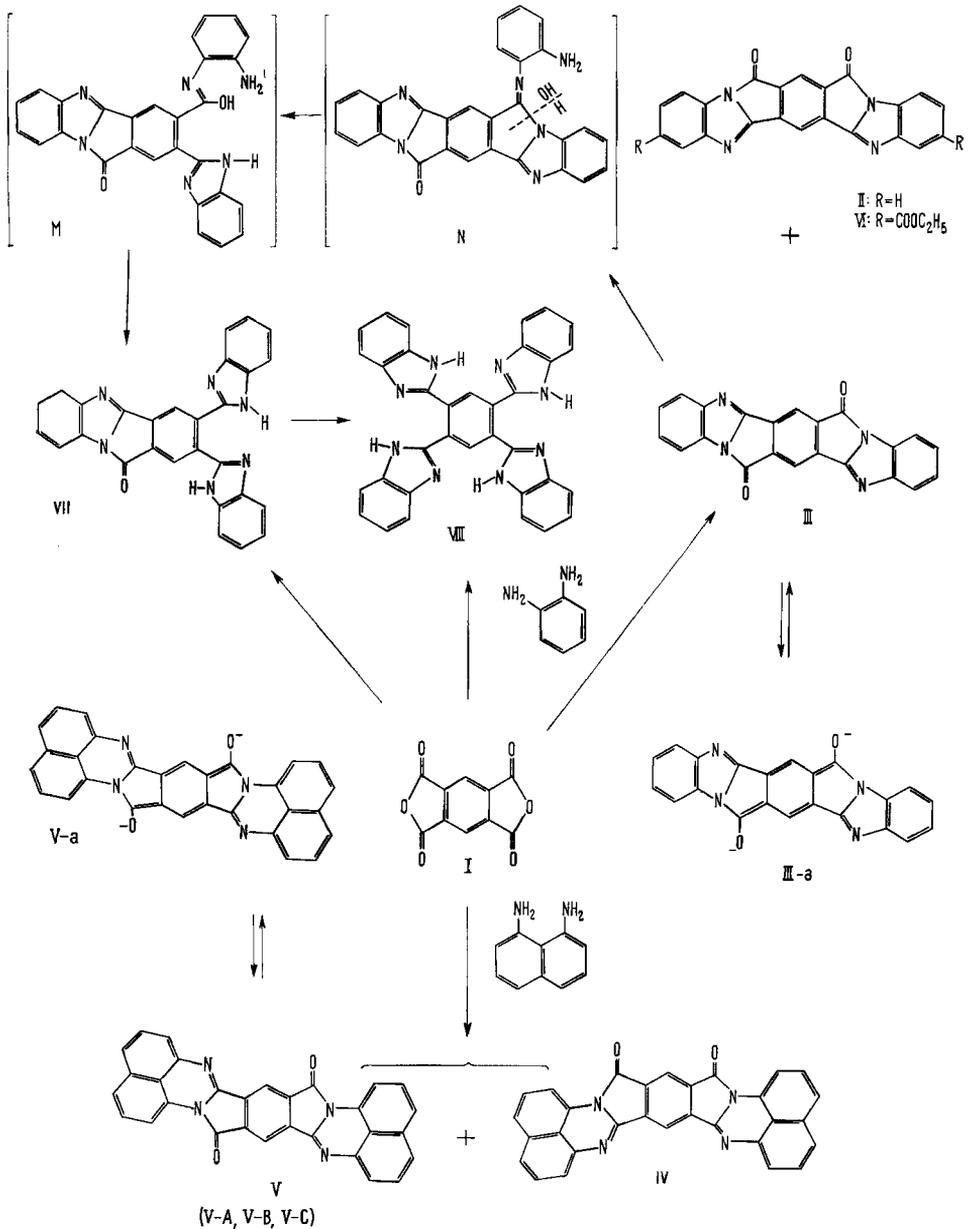
Unsere eigene Untersuchungen haben folgendes ergeben. Die Umsetzung von I mit *o*-Phenylendiamin in Nitrobenzol lieferte ein Gemisch, aus dem sich drei farbige Substanzen (Orange, Gelb und grünstichiges Gelb) isolieren liessen.

i) Die orange Verbindung sublimierte bei etwa 280° aus dem Rohprodukt heraus. Ihr Absorptionsspektrum zeigte im Sichtbaren (aufgenommen in α -Chlornaphthalin) ein Maximum bei ca. 390 m μ und eine Schulter bei 465 m μ ; im IR.-Spektrum wurde nur eine CO-Bande bei 1763 cm⁻¹ vorgefunden, was auf das Vorhandensein eines Fünfringketons hindeutet. Auf Grund der Verbrennungsanalyse und der Verküppbarkeit mit Dithionit (Küpe königsblau) wurde dieser Verbindung die Strukturformel III (Terephthaloylen-bis-benzimidazol) zugewiesen [4] [5].

ii) Aus dem Sublimationsrückstand liess sich mit heissem Dimethylformamid die gelbe Verbindung (Kristalle vom Smp. 360–362°, Zers. ab ca. 340°) extrahieren. Ihr IR.-Absorptionsspektrum, aufgenommen in Nujol, zeigte ausser einer Fünfring-Keto-

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2217.

²⁾ Über die Umsetzung von Dihalogenpyromellitsäuren mit arom. Diaminen wird später berichtet



bande bei 1753 cm^{-1} eine ungewöhnliche starke, nach oben gerichtete Spreizung der Nujolbande bei ca. $3,5\ \mu$, die wahrscheinlich von stark assoziierten Wasserstoffbrücken herrührt. Auf Grund der Elementaranalyse handelt es sich vermutlich um das unbekannte 1,2-Bis-(2-benzimidazolyl)-benzoylen-benzimidazol (VII).

iii) Der unlösliche Rückstand, bei 450° im Hochvakuum sublimiert, ergab grünlichgelbe, sauerstofffreie Kristalle. Ihr IR.-Absorptionsspektrum zeigte keine Keto-

banden; die stark nach oben gespreizte Nujolbande war aber noch zu finden (vgl. Fig. 1). Es handelt sich wohl um das 1,2,4,5-Tetrakis-(2-benzimidazolyl)-benzol (VIII).

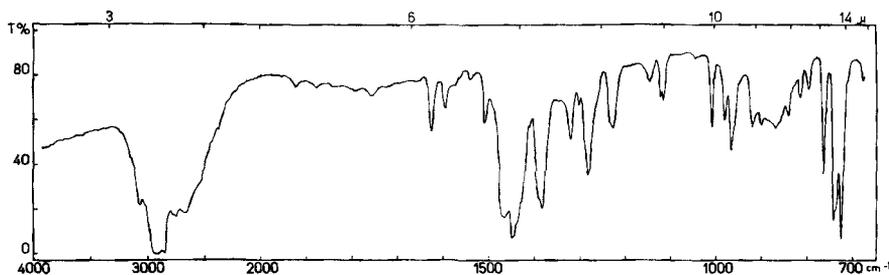


Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum von 1,2,4,5-Tetrakis-(2-benzimidazolyl)-benzol (VIII) (in Nujol)

Da bei dieser Kondensation neben dem Terephthaloylen-bis-benzimidazol (III) auch VII und VIII isoliert wurden, sind wohl diese beiden Substanzen entweder aus dem *trans*-Isomeren III oder dem nicht isolierten *cis*-Isomeren II entstanden. Es müsste sich also III oder II (?) mit *o*-Phenyldiamin zu VII und letzteres zu VIII umsetzen. In der Tat konnten wir so auch VIII aus III bzw. aus VII in Ausbeuten zwischen 33–82% d. Th. erhalten. Wir sind der Ansicht, dass eine ähnliche Reaktionsfolge (III → N → M → VII → VIII) das eventuell entstandene *cis*-Isomere II verbraucht haben könnte.

Eine Schmelze aus I und Diamin ohne Lösungsmittel ergab ausschliesslich VIII in 94% Ausbeute.

I wurde auch mit 1,8-Diaminonaphthalin umgesetzt. LUTZ [5] und DASSIGNY [7] erhielten dabei eine violette, kristalline Substanz (Smp. über 340°), der auf Grund von Elementaranalyse und Verküppbarkeit die *trans*-Formel V zugewiesen wurde [5]. Die Bildungsmöglichkeit des *cis*-Isomeren IV wurde nicht erwähnt. Bei der Durchführung dieser Kondensation in Nitrobenzol erhielten wir ebenfalls ein violettkristallines Produkt. Im Hochvakuum sublimierten aus diesem Rohprodukt zwischen 350–410° Kristalle der Formel $C_{30}H_{14}O_2N_4$ heraus (V-A). Extraktion des Rohproduktes mit siedendem *o*-Dichlorbenzol ergab violette Nadeln der gleichen Zusammensetzung (V-B). Der in siedendem *o*-Dichlorbenzol schwerlösliche Rückstand lieferte aus siedendem α -Chlornaphthalin dunkle, dicke Kristalle der gleichen Bruttoformel (V-C). Alle drei «Kristallarten» (V-A, V-B, V-C) waren bis 420° noch nicht geschmolzen. Ihre Spektren waren im Sichtbaren (aufgenommen in α -Chlornaphthalin) deckungsgleich, aber nicht im IR. (Nujol). Die Spektren der aus den beiden verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen Kristalle zeigten im Bereich von 8 bis 14 μ einige Unterschiede, doch ergab ihre Addition das Spektrum der durch Sublimation gewonnenen Kristalle (vgl. Fig. 2). Demnach könnten die sublimierten Kristalle (V-A) ein Gemisch der zwei durch Extraktion erhaltenen «Kristallarten» V-B und V-C sein. Alle drei «Arten» ergaben mit Dithionit eine tiefgrüne Küpe. Das steht im Einklang mit der Annahme, dass bei allen drei das *trans*-Isomere V vorliegt.

Die GUINIER-Pulverdiagramme der drei «Kristallarten» ergaben folgendes: Die Diagramme der beiden durch Extraktion erhaltenen Produkte sind nicht identisch, aber ähnlich; die Addition beider Diagramme ergibt das Diagramm der durch Subli-

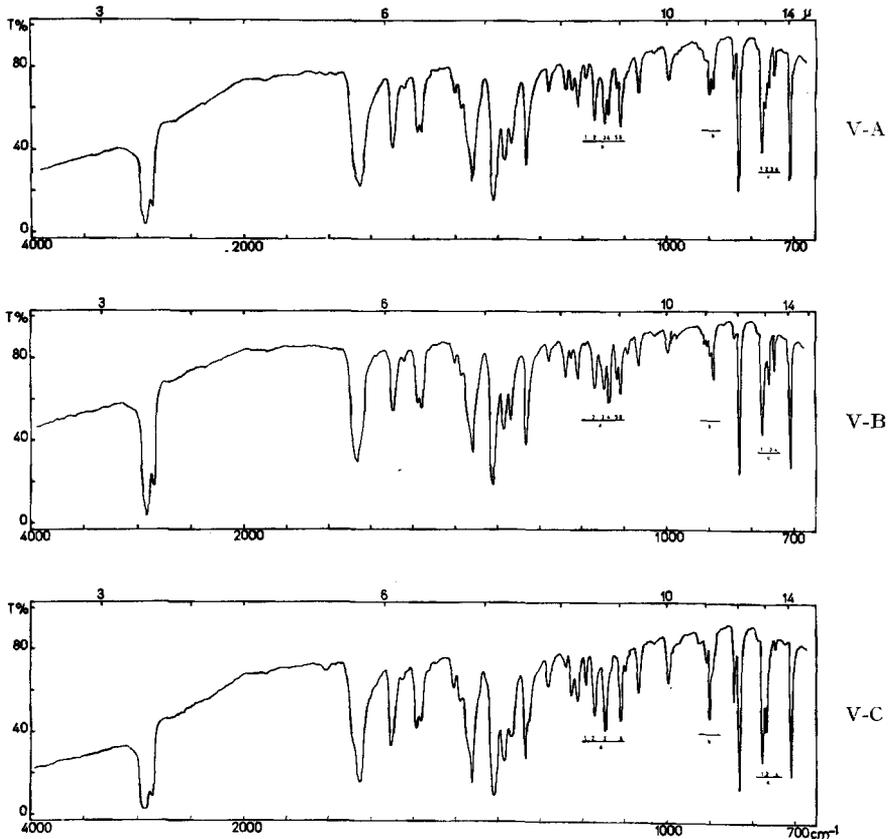


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von Terephthaloylen-bis-naphthimidazol (V) (in Nujol)

V-A: Rohprodukt sublimiert

V-B: Aus *o*-Dichlorbenzol umkristallisierter Anteil

V-C: Aus α -Chlornaphthalin umkristallisierter Anteil

mation gewonnenen Kristalle (vgl. Fig. 3). Diese optischen und röntgenographischen Hinweise genügen aber nicht, um zu beweisen, dass hier Modifikationen ein und derselben Substanz vorliegen.



Fig. 3. GUINIER-Pulverdiagramm von Terephthaloylen-bis-naphthimidazol (V)

V-B: Aus *o*-Dichlorbenzol umkristallisierter Anteil

V-C: Aus α -Chlornaphthalin umkristallisierter Anteil

V-A: Rohprodukt sublimiert

Herrn H. J. SCHEEL vom Institut für Kristallographie und Petrographie der ETH (Vorstand Prof. Dr. F. LAVES) danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Pulverdiagramme.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in offenen Glaskapillaren in einem Kupferblock CULATTI bestimmt und sind unkorrigiert. Zur Analyse wurden die Substanzen im Hochvakuum sublimiert oder nach Umkristallisation über Phosphorpentoxid im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

Die Absorptionsspektren wurden im IR. in Nujol mit einem PERKIN-ELMER-Spektrographen, Modell 21, und im UV. und im Sichtbaren mit einem BECKMAN-Recording-Spectrophotometer (Modell DK-2A) aufgenommen. Die Röntgenaufnahme wurde mit einer Nonius-GUINIER-Kamera (nach DE WOLFF) mit Cu *K* α -Strahlung aufgenommen (40 KV, 20 mA und 12 h Belichtungszeit).

1. *Kondensation von Pyromellitsäure-dianhydrid (I) mit o-Phenylendiamin.* – a) *In hochendem Nitrobenzol: Terephthaloylen-bis-benzimidazol (III), 1, 2-Bis-(2-benzimidazolyl)-benzoylen-benzimidazol (VII) und 1, 2, 4, 5-Tetrakis-(2-benzimidazolyl)-benzol (VIII).* Die Suspension von 2,2 g Pyromellitsäure-dianhydrid (I) und 2,2 g *o*-Phenylendiamin in 40 ml Nitrobenzol wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit Benzol und Methanol gewaschen und $1\frac{1}{2}$ Std. bei 140° getrocknet. Das erhaltene Gemisch (2,72 g) wurde am «kalten Finger» sublimiert. Zwischen 260–285° sublimierten 1,3 g III als orange Substanz, die mit 20 ml Dimethylformamid ausgekocht und warm abgenutscht wurden. Der orangefarbene Rückstand wurde mit wenig Benzol und Methanol gewaschen und getrocknet: 1,02 g (28%) *Terephthal-bis-benzimidazol (III)*.

Der nicht sublimierte Rückstand (1,29 g) wurde in der Dimethylformamid-Mutterlauge von III suspendiert. Nach Zugabe von weiteren 50 ml Dimethylformamid wurde aufgeköcht und heiss abgenutscht. Der gelbgrünliche Rückstand wurde mit Benzol und Methanol gewaschen und getrocknet: 290 mg (5,3%) *1, 2, 4, 5-Tetrakis-(2-benzimidazolyl)-benzol (VIII)*. Das beim Abkühlen des Dimethylformamid-Filtrates ausgefallene gelbkristalline Produkt ergab 360 mg VII. Beim Versetzen der Mutterlauge mit Wasser fielen noch 590 mg VII aus. Totalausbeute: 950 mg (21%) *1, 2-Bis-(2-benzimidazolyl)-benzoylen-benzimidazol (VII)*.

Zur Analyse wurde eine Probe von III³⁾ noch 3mal bei 265–268° sublimiert. Smp. 373–378° (rote Schmelze) (ab ca. 335° sintern die Kristalle allmählich und werden rötlicher; Bildung von kleinen roten Tröpfchen ab ca. 358°). Absorptionsspektrum λ_{max} in $m\mu$ (log ϵ): Im UV. und im Sichtbaren (Chloroform) 287 (4,62); 322 (4,53); 332 (4,59); 390 (4,02); im Sichtbaren (α -Chlor-naphthalin): 389 (3,93), 465 (3,47) (Schulter). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1763, 1620, 1595, 1575 cm^{-1} . Die Verbindung ergab mit warmem alkalischem Dithionit eine königsblaue Küpe. Farbe in konz. Schwefelsäure: blau.

$C_{22}H_{10}O_2N_4$ (362,33) Ber. C 72,92 H 2,78 N 15,46% Gef. C 72,72 H 2,97 N 15,45%

VIII wurde mit α -Chlor-naphthalin ausgekocht, heiss abgenutscht, mit Benzol und Methanol gewaschen, getrocknet und 3mal bei 450° sublimiert: Helle, gelbgrünliche Kristalle, Smp. über 450°. IR.-Absorptionsspektrum: Nujolbande bei ca. 3,5 μ nach oben stark gespreizt, 1625, 1595 cm^{-1} (vgl. Fig. 1).

$C_{34}H_{22}N_8$ (542,58) Ber. C 75,26 H 4,09 N 20,66% Gef. C 75,27 H 4,08 N 20,90%

VII wurde noch 2mal aus wenig Dimethylformamid umkristallisiert und 3mal bei 330–340° sublimiert. Smp. 360–362° (rote Schmelze; ab ca. 330° allmähliche Sinterung und ab ca. 340° Zers.). Absorptionsspektrum im UV. (Chloroform): λ_{max} in $m\mu$ (log ϵ): 272 (4,34); 324 (4,62); 380 (4,17; Schulter). IR.-Absorptionsspektrum: Nujolbande bei ca. 3,5 μ nach oben stark gespreizt, 1753, 1632, 1620, 1600–1590 cm^{-1} .

$C_{28}H_{16}ON_6$ (452,45) Ber. C 74,32 H 3,56 N 18,58% Gef. C 74,29 H 3,64 N 18,72%

b) *Ohne Lösungsmittel: 1, 2, 4, 5-Tetrakis-(2-benzimidazolyl)-benzol (VIII).* 0,5 g I wurde mit 15 g *o*-Phenylendiamin $2\frac{1}{2}$ Std. gekocht, dann wurde in der Wärme mit Methanol versetzt und in ein Becherglas gegossen. Das unlösliche grüngelbe Produkt wurde abgenutscht, mit Methanol gewaschen, getrocknet, einmal mit Chinolin und 2mal mit α -Chlor-naphthalin ausgekocht, abgenutscht, mit Benzol und Methanol gewaschen und wieder getrocknet: 1,17 g (94%) VIII.

Zur Analyse wurde einmal sublimiert. Bis ca. 400° sublimierte eine kleine Menge einer Verunreinigung. Die Hauptfraktion wurde zwischen 440–450° erhalten. Helle, grünlichgelbe Kristalle,

³⁾ Lässt sich auch aus Nitrobenzol umkristallisieren.

Smp. über 450°. IR.-Absorptionsspektrum deckungsgleich mit dem Spektrum der nach 1a) erhaltenen Substanz.

$C_{34}H_{22}N_8$ (542,58) Ber. C 75,26 H 4,09 N 20,66% Gef. C 75,46 H 3,98 N 20,90%

2. 1, 2, 4, 5-Tetrakis-(2-benzimidazolyl)-benzol (VIII) aus III bzw. VII. – a) Aus Terephthaloylen-bis-benzimidazol (III). 725 mg III und 552 mg *o*-Phenylendiamin wurden mit 30 ml Nitrobenzol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das ausgefallene grünstichige gelbe Produkt wurde abgenutscht, mit Benzol und Methanol gewaschen und getrocknet: 890 mg (81,8%) VIII. Eine Probe wurde in wenig α -Chlornaphthalin zum Sieden erhitzt, heiss abgenutscht, gewaschen, getrocknet und 2mal bei 460–470° sublimiert (Vorsublimat bis ca. 410° verworfen). Smp. über 460°. IR.-Absorptionsspektrum deckungsgleich mit dem Spektrum der Substanz im Fall 1 (vgl. Fig. 1). Analyse: s. unter 2b).

b) Aus 1, 2-Bis-(2-benzimidazolyl)-benzoylen-benzimidazol (VII). 308 mg VII und 152 mg *o*-Phenylendiamin wurden 3 Std. mit 50 ml Nitrobenzol unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei 2a): 120 mg (33%) VIII. Das Rohprodukt wurde mit 15 ml Dimethylformamid zum Sieden erhitzt und heiss abgenutscht, mit Benzol und Methanol gewaschen und getrocknet. Eine Probe wurde 2mal bei 450–460° sublimiert. Smp. über 460°. IR.-Absorptionsspektrum: genau gleich wie im Fall 1 (vgl. Fig. 1).

$C_{34}H_{22}N_8$ (542,58)	Ber. C 75,26	H 4,09	N 20,66%
Produkt a	Gef. „ 75,17	„ 4,19	„ 20,70%
Produkt b	„ „ 75,23	„ 4,19	„ 20,75%

3. Terephthaloylen-bis-naphthimidazol (V). 2,2 g Pyromellitsäure-dianhydrid (I) und 3,2 g 1, 8-Diaminonaphthalin wurden 50 Min. mit 40 ml Nitrobenzol unter Rückfluss gekocht. Das ausgefallene dunkelviolette Produkt wurde abgenutscht, eine Weile mit Benzol auf dem Wasserbad digeriert, abermals abgenutscht, nacheinander mit Benzol und Methanol gewaschen und getrocknet: 4,39 g mikrokristallines, dunkelviolette Rohprodukt.

Eine Probe wurde fraktioniert sublimiert. Der zwischen 350–410° sublimierte Anteil wurde noch 2mal umsublimiert: Produkt V-A, Smp. über 420°. IR.-Absorptionsspektrum: siehe Fig. 2. Analyse s. unten.

Eine andere Probe Rohprodukt (1,27 g) wurde mit 80 ml *o*-Dichlorbenzol zum Sieden erhitzt und sofort scharf abgenutscht. Beim Abkühlen kristallisierten 95,2 mg violette Nadeln aus. Das Ungelöste wurde mit der *o*-Dichlorbenzol-Mutterlauge in gleicher Weise noch 5mal extrahiert. Man erhielt im ganzen 454 mg Produkt V-B. Zur Analyse wurde eine Probe 2mal aus *o*-Dichlorbenzol umkristallisiert und 4 Tage getrocknet. Smp. über 420°. IR.-Absorptionsspektrum: siehe Fig. 2. Analyse s. unten.

Die in Dichlorbenzol schwerlösliche Restsubstanz (633 mg) wurde mit 80 ml α -Chlornaphthalin zum Sieden erhitzt und sofort abgenutscht. Beim Abkühlen kristallisierten 246 mg dunkelviolette, dicke Plättchen aus. Das Ungelöste wurde noch 3mal mit der α -Chlornaphthalin-Mutterlauge in gleicher Weise extrahiert: Gesamtausbeute 451 mg Produkt V-C. Zur Analyse wurde eine Probe aus Chlornaphthalin umkristallisiert und dann bei 400–410° sublimiert. Smp. über 420°. IR.-Absorptionsspektrum: siehe Fig. 2. Absorptionsspektrum im Sichtbaren (α -Chlornaphthalin): λ_{max} in $m\mu$ (log ϵ) 540 (4,24); 583 (4,10; Schulter). Küpe mit Dithionit: tiefgrün.

$C_{30}H_{14}O_2N_4$ (462,44)	Ber. C 77,91	H 3,05	N 12,12%
Produkt V-A	Gef. „ 77,97	„ 3,14	„ 12,06%
Produkt V-B	„ „ 77,83	„ 2,99	„ 12,29%
Produkt V-C	„ „ 77,98	„ 3,04	„ 12,32%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Labor (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Umsetzung von Pyromellitsäure-dianhydrid (I) mit *o*-Phenylendiamin in kochendem Nitrobenzol ergab Terephthaloylen-bis-benzimidazol (III), 1, 2-Bis-(2-benzimidazolyl)-benzoylen-benzimidazol (VII) und 1, 2, 4, 5-Tetrakis-(2-benzimidazolyl)-benzol (VIII).

2. I ergab mit *o*-Phenylendiamin bei Siedetemperatur VIII in 94% Ausbeute.

3. Die Umsetzung von I mit 1,8-Diaminonaphthalin in kochendem Nitrobenzol ergab eine Substanz, die wahrscheinlich das Naphtimidazol V darstellt.

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] XI. Teil; B. K. MANUKIAN, *Helv.* **46**, 2747 (1963).
- [2] H. HOPFF & B. K. MANUKIAN, *Helv.* **45**, 1287, 1799 (1962); **44**, 1922 (1961).
- [3] H. DE DIESBACH & H. RIAT, *Helv.* **24**, 1306 (1941).
- [4] J. ARIENT & L. HAVLIČKOVÁ, *Coll. czech. chem. Commun.* **28**, 2534 (1963).
- [5] E. LUTZ, Dipl.-Arbeit ETH Zürich und Universität Mainz, Nov. 1952 bis Febr. 1954.
- [6] W. RÜTTIMANN, *Diss. ETH Zürich*, Nr. 2471, 1956.
- [7] J. DASSIGNY, *FP*, 1075110 (13. Okt. 1954); *Chem. Abstr.* **53**, 8643 (1959).

248. Umwandlung von Krötengiften (Bufadienoliden) durch Mikroorganismen.

II. 12 β -Hydroxyresibufogenin¹⁾

12. Mitteilung über Reaktionen mit Mikroorganismen [1]²⁾

von M. Schüpbach und Ch. Tamm

(14. X. 64)

Die Umwandlung von digitaloiden Lactonen (Cardenoliden) durch Mikroorganismen ist in den letzten Jahren eingehend studiert worden [3]. Das Verhalten der Steroid-Krötengifte (Bufadienolide) gegenüber den mikrobiellen Enzymen wurde jedoch kaum untersucht. TAMM & GUBLER [4] stellten lediglich fest, dass Kulturen von *Fusarium lini* (BOLLEY) Bufalin und 3-Dehydrobufalin in der 12 β -Stellung zu hydroxylieren vermögen. Die beiden Bufadienolide verhielten sich gegenüber diesem Organismus somit gleich wie die analogen Substrate der Cardenolidreihe. Die Natur des an C-17 haftenden Lactonrings beeinflusste die Reaktionen nicht. Auf Grund dieser und weiterer Befunde [5] schlossen wir, dass für den Angriffsort der Hydroxylase von *F. lini* die Stereochemie des Steroidskeletts, insbesondere die *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D ausschlaggebend ist. Alle bisher untersuchten Verbindungen der C/D-*cis*-Reihe enthielten aber noch eine Hydroxylgruppe in 14-Stellung. Um ihren Einfluss abzuklären, war es wünschenswert, das Verhalten von Substraten kennenzulernen, die an Stelle des 14 β -Hydroxyls ein H-Atom oder eine 14 β , 15 β -Epoxygruppe besitzen. Entsprechende 14-Desoxycardenolide und -Bufadienolide sind, abgesehen von 14 β -Artebufogenin [5a], das aber noch eine 15-Ketogruppe enthält, nicht bekannt; hingegen enthalten Resibufogenin (1) und 14 β , 15 β -Epoxy-14-anhydro-digi-

¹⁾ Über diese Untersuchungen wurde am «International Symposium on the Chemistry of Natural Products», Kyoto, Japan, 12. – 18. April 1964, berichtet [2].

²⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2225.