

230. Synthese und Umlagerungsreaktionen von 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin-Derivaten

von H. P. Härter, U. Stauss und O. Schindler

Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG, 3001 Bern

(26.VIII. 71)

Summary. The nitro-imidazolines V and VI are formed by addition reaction of ethylenediamine to the isothiocyanates III and IV. The nitro group is then converted by hydrogenation to the amino group, giving XI and XII, which can be acylated selectively to IX and X. By rearrangement in boiling xylene, the compounds XI and XII give the corresponding 2-(2-aminoethyl-amino)-benzimidazoles XIII and XIV. The benzoylated derivative IX gives the benzimidazole derivative XVIII by rearrangement and subsequent migration of the benzoyl group, while the benzylated derivative XVI gives the rearranged benzimidazole XXII. The benzimidazole structure of the rearranged products is proven by unambiguous synthesis of XIII, starting with 2-chloro-benzimidazole (VII) and mono-N-acetyl-ethylene-diamine to give compound VIII, from which XIII is obtained by hydrolysis.

Guanidin-Derivate, wie XI und geeignete Analoge davon, sind als Abkömmlinge von *o*-Phenylendiamin für Ringschluss-Reaktionen verwendbar. Im folgenden beschreiben wir die Synthese von 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin-Derivaten, sowie eine Isomerisierungsreaktion, welche beim Erhitzen von Vertretern dieser Stoffklasse beobachtet wurde.

Von verschiedenen Möglichkeiten der Synthese von XI war der folgende Weg realisierbar: *o*-Nitranilin (I) wurde nach bekannter Methode [1] mit Thiophosgen in das Isothiocyanat III übergeführt. Die Anlagerung von Äthylendiamin an III unter den von Stoutland u. Mitarb. [2] für diesen Reaktionstyp beschriebenen Bedingungen lieferte aus den neutralen Anteilen den symmetrischen Thioharnstoff XXIII, das Produkt der 1:2-Addition. Die basischen Reaktionsprodukte enthielten nicht den erwarteten Aminoäthylharnstoff, sondern das Amino-imidazolin-Derivat V. Der bei Stoutland *et al.* [3] erst bei der Thermolyse von Aminoäthyl-thioharnstoffen beobachtete Ringschluss zu Imidazolinen war in diesem Fall schon unter den milden Bedingungen der Anlagerungsreaktion erfolgt. Neben den Analysenresultaten bestätigte das IR.-Spektrum mit einer Bande bei 1640 cm^{-1} (C=N-Bindung) und den beiden Absorptionsbanden der Nitrogruppe bei 1355 und 1505 cm^{-1} die Konstitution von V, aus der durch katalytische Hydrierung XI gewonnen wurde.

Ausgehend von 4-Chlor-2-nitranilin (II) wurden analog IV, VI und XII erhalten.

XI ist eine zweiwertige Base mit zwei Potentialsprüngen entspr. $pK_{MCS}^* = 2,4$ und $pK_{MCS}^* = 10,05$ bei der potentiometrischen Titration. Beim Benzoylieren des Dihydrobromides in Pyridin in Gegenwart von Triäthylamin entstand das basische Monobenzoylderivat IX, aus dem durch saure Hydrolyse die Ausgangssubstanz XI zurückgebildet wurde. LiAlH_4 -Reduktion von IX lieferte das Benzylamin-Derivat XVI, welches mit Pyridin-Acetanhydrid zur basischen Acetylverbindung XXI acyliert wurde.

Analoge Umsetzungen wurden mit den im Phenylkern chlosubstituierten Derivaten ausgeführt; vgl. Formelschema.

Die so gewonnenen 2-Anilino-2-imidazoline enthalten in Stellung 2 des Phenylkerns verschieden substituierte Aminogruppen, wobei die Verbindungen XI, XII als primäre, XVI, XVII als sekundäre und IX, X als acylierte Amine vorliegen. Alle drei Amintypen lagerten sich in siedendem Xylol zu isomeren Derivaten um, die sich von den Ausgangsmaterialien im Smp., im chromatographischen Verhalten¹⁾ und spektroskopisch unterschieden. Spektroskopische Daten s. Tabelle.

Spektroskopische Daten der 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazoline IX, XI, XII und XVI und der 2-(2-Aminoäthyl-amino)-benzimidazole XIII, XIV, XVIII und XXII

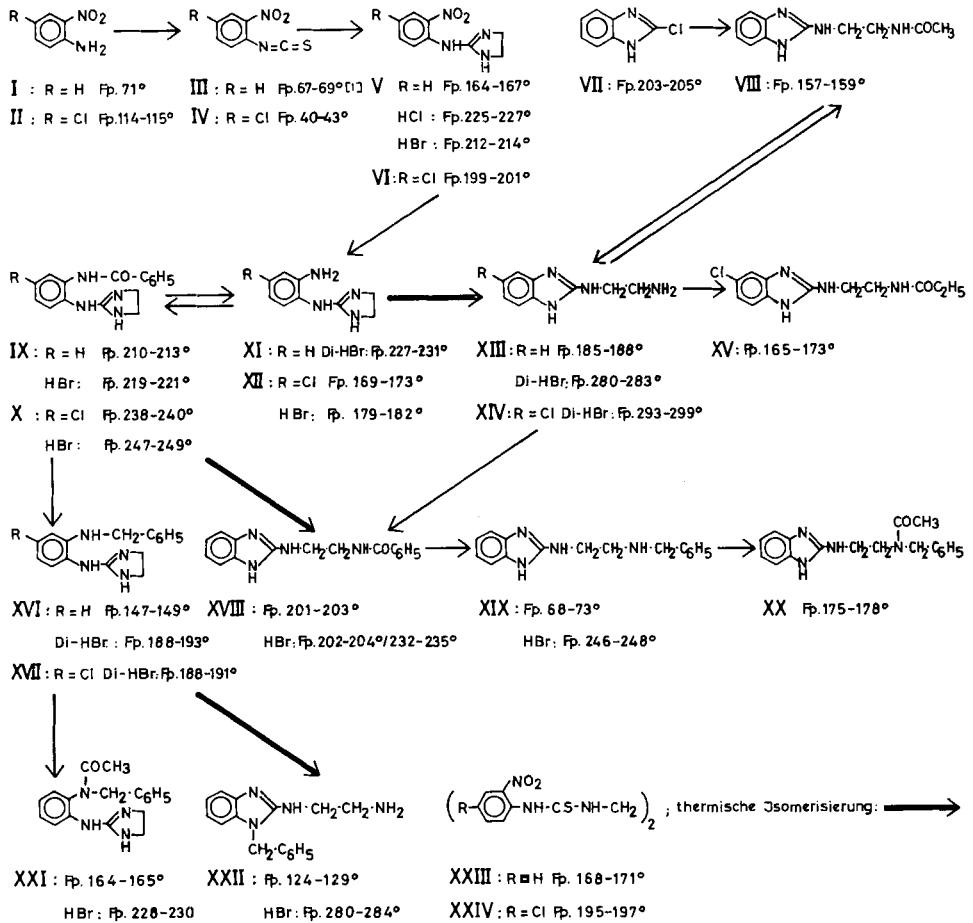
| 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazoline | | | | 2-(2-Aminoäthyl-amino)-benzimidazole | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|------------------------------|------------------|--------------------------------------|-------|---------------|------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| Nr. | pK_{aMCS}^* | UV.-Maxima nm (ϵ) | | IR. (–C=N)- Bande (in KBr) | Nr. | pK_{aMCS}^* | UV.-Maxima nm (ϵ) | | IR. (–C=N)- Bande (in KBr) |
| | | in Alkohol | in 0,01 N HCl | | | | in Alkohol | in 0,01 N HCl | |
| XI | 2,4 10,05 | 238 (8450) | 1660 | 1630 1600 | XIII | 8,66 | 212 (45 500) | 277 (10 300) | 1635 |
| | | 294 (2800) | 1630 | | | | 247 (7680) | 283 (9600) | 1605 |
| XII | | | | | XIV | | | | |
| | | | HBr-Salz | | | | HBr-Salz | | |
| | | 212 (31900) | 212 (34800) | 1660 | | | 286 (10500) | | |
| | 244 (8680) | 244 (9400) | 1635 | 293 (9380) | 1665 | | | | |
| | 303 (4300) | 301 (3690) | 1605 | | | | | | |
| IX | 8,43 | 249 (15800) | 223 (21500) | 1650 | XVIII | 6,15 | 241 (13500) | 278 (12200) | 1625 |
| | | | 249 (12000) | 1595 | | | 286 (11200) | 284 (11000) | 1595 |
| XVI | 2,4 9,77 | 248 (13200) | 247 (15000) | 1665 | XXII | | 214 (49500) | 278 (10400) | 1610 |
| | | 302 (4150) | 302 (3830) | 1630 | | | 248 (7930) | 284 (10100) | 1580 |
| | | | 1585 | | | | 287 (9700) | | |

Für die Konstitutionsermittlung der Umlagerungsprodukte waren vor allem die Änderungen der UV.-Spektren von Bedeutung, wobei die in saurer Lösung ausgeprägten Maxima bei 277 und 283 nm für eine Benzimidazolstruktur sprachen [4]. Die Strukturen XIII und XIV für die Umlagerungsprodukte, die aus dem Verbindungspaar XI und XII entstanden waren, wurden durch eine unabhängige Synthese von XIII bewiesen, die über 2-Chlorbenzimidazol (VII) [5] und dessen Umsetzung mit Mono-N-acetyl-äthylendiamin²⁾ erfolgte. Das dabei primär erhaltene Acetyl-derivat VIII erwies sich als identisch mit dem Acetylierungsprodukt von XIII und ergab seinerseits XIII durch Hydrolyse.

Die Benzylverbindung XVI lieferte bei der Umlagerung das am Ringstickstoff benzylierte Benzimidazolderivat XXII. Hingegen entstand bei der Umlagerung der

¹⁾ In der Dünnschichtchromatographie zeigten die durch Erhitzen in Xylol entstandenen Umlagerungsprodukte auf Kieselgel-Platten im System Essigester-Eisessig-Wasser (5:2:2) grössere Rf-Werte als die Ausgangsstoffe.

²⁾ Hergestellt nach [6].



Benzoylverbindung IX das am aliphatischen Stickstoff der Seitenkette benzylierte Benzimidazolderivat XVIII. Wurde dieses mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ reduziert, so erhielt man die Benzoylverbindung XIX, die nicht identisch war mit XXII. Die Richtigkeit der Struktur von XVIII liess sich leicht durch die Benzoylierung von XIII beweisen, die, wie erwartet, zu identischen Produkten führte. Somit steht fest, dass bei der Umlagerung der Benzoylverbindung IX mit der Isomerisierung eine Acylwanderung vom Anilinstickstoff an die primäre Aminogruppe verbunden ist. Damit stimmt die Beobachtung überein, dass 1-Benzoyl-benzimidazol, als Vertreter der Azolide, eine bedeutende Reaktionsfähigkeit besitzt [7].

Wir danken Herrn Prof. Dr. K. Lempert, Lehrstuhl für organische Chemie, Techn. Univ. Budapest, für anregende Diskussionen und Herrn Dr. D. Sorg für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt (Angaben ohne Fadenkorrektur). Zur Analyse wurden die Proben 60 Min. bei 0,01 Torr/100° getrocknet. Die IR.-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer-Gerät PE 21 (NaCl-Prisma) aufgenommen. Die Absorptions-

maxima der *UV.-Spektren* wurden auf einem *Zeiss*-Gerät PMQ-II nach Registrierung von $2 \cdot 10^{-4}$ M und $4 \cdot 10^{-6}$ M Lösungen in Alkohol auf einem *Perkin-Elmer*-Gerät 137-UV ausgemessen. – Die übliche *Zerlegung in basische und neutrale Anteile* wurde wie folgt durchgeführt: Das Rohprodukt wurde in 2 N HCl aufgenommen und 2mal mit dem 10fachen Volumen Äther ausgeschüttelt. Die Ae-Lösungen wurden 4mal mit 2 N HCl, 1mal mit Wasser und noch 1mal mit 2 N HCl nachextrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen kühlte man im Eisbad ab und stellte sie mit vorgekühlter konz. NaOH alkalisch. Die ausgefallenen Basen wurden durch Ausschütteln mit Methylencchlorid extrahiert und die mit Wasser und Sole gewaschenen organischen Lösungen über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Die Feststellung der Identität zweier Substanzen umfasst die Vergleiche der Smp., der IR.-Spektren, sowie der Laufstreifen im DC. – *Abkürzungen*: (Ac)₂O = Acetanhydrid; Ae = Diäthyläther; Alk = 95-proz. Äthanol; An = Aceton; Chf = Chloroform; Hn = Hexan; Ipr = Isopropylalkohol; Me = Methanol; Py = Pyridin; To = Toluol; W = Wasser; DC. = Dünnschichtchromatographie und Dünnschichtchromatogramm; ML. = Mutterlauge und Mutterlauge Rückstand.

2-(2-Nitranilino)-2-imidazolin (V): Zu einer gerührten Lösung von 18,0 g Äthylendiamin in 450 ml Ipr wurden 53,5 g 2-Nitrophenylsenföf (III) in 850 ml Ae getropft. Dann wurde 3,5 Std. bei 20° gerührt und über Nacht stehengelassen. Nach der üblichen Zerlegung in Neutrales³⁾ und Basen lieferten die Basen aus Me-Ae 18,1 g (29,8% d. Th.) V in gelben Nadeln, Smp. 164–167°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|---------|----------|
| $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ | Ber. C 52,4 | H 4,9 | N 27,2 | O 15,5% |
| (206,2) | Gef. ,, 52,1 | ,, 5,0 | ,, 27,0 | ,, 15,6% |

HCl-Salz von V: Aus Me-Ae gelbe Prismen, Smp. 225–227°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|---------|----------|
| $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2$ | Ber. C 44,5 | H 4,6 | Cl 14,6 | N 23,1% |
| (242,7) | Gef. ,, 44,6 | ,, 4,7 | ,, 14,5 | ,, 23,4% |

HBr-Salz von V: Aus Me-Ae gelbe Nadeln, Smp. 212–214°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|---------|----------|
| $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$ | Ber. C 37,7 | H 3,9 | Br 27,8 | N 19,5% |
| (287,1) | Gef. ,, 38,0 | ,, 3,9 | ,, 27,7 | ,, 19,2% |

Oxalat von V: Aus Me-Ae gelbstichige Stäbchen, Smp. 86–93°/119–121°.

| | | | | | | |
|--|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_8$ (296,3) | Ber. C 44,6 | H 4,1 | N 18,9% | Gef. C 43,8 | H 4,3 | N 19,0% |
|--|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|

2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin-dihydrobromid (Di-HBr-XI): 0,5 g V in 100 ml abs. Alk wurden mit 0,2 g 95-proz. Pd-Kohle bei 20°/760 Torr hydriert. Die Hydrierung kam nach 16 Min. (Aufnahme von 1 mol H₂) zum Stillstand. Der Katalysator wurde über Hyflo-Supercel abfiltriert, das Filtrat i. V. eingedampft und der Rückstand nach üblicher Methode ins HBr-Salz übergeführt; aus Me-Ae farblose vierkantige Prismen, Smp. 227–231° (Di-HBr-Salz XI).

| | | | | |
|--|--------------|--------|---------|----------|
| $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4$ | Ber. C 32,0 | H 4,2 | Br 47,3 | N 16,6% |
| (338,1) | Gef. ,, 31,8 | ,, 4,2 | ,, 47,2 | ,, 16,7% |

2-(2-Benzoylamino-anilino)-2-imidazolin (IX): Zu einer Lösung von 1,0 g Di-HBr-XI in 15 ml Pyridin und 420 mg Triäthylamin wurden unter Rühren in einem Eisbad 750 mg Benzoylchlorid getropft. Nach 2 Std. bei 0° und 48 Std. bei 20° dampfte man im Vakuum ein und zerlegte nach üblicher Methode in basische und neutrale Anteile. Neutrales: 300 mg (nicht untersucht); Basen 640 mg; aus Me-Ae 496 mg Kristalle, Smp. 200–206°; aus Me-Ae umkristallisiert farblose Prismen, Smp. 210–213°. IR. in Chf: 1665 cm⁻¹ (–C=N–); 1640 cm⁻¹ (–NH–CO–); 3480 cm⁻¹; 3390 cm⁻¹ (–NH).

| | | | | | | |
|--|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (280,3) | Ber. C 68,6 | H 5,8 | N 20,0% | Gef. C 68,5 | H 5,9 | N 20,0% |
|--|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|

HBr-Salz von IX: Aus Me-Ae farblose Prismen, Smp. 219–221°.

| | | | | |
|--|--------------|--------|---------|----------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$ | Ber. C 53,2 | H 4,7 | Br 22,1 | N 15,5% |
| (361,3) | Gef. ,, 53,1 | ,, 4,8 | ,, 22,4 | ,, 15,6% |

³⁾ Aus den neutralen Anteile wurde der symmetrische *Thioharnstoff XXIII* isoliert; Smp. 168–171° (gelborange Prismen).

| | | | | | |
|--|--------------|--------|---------|---------|----------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$ | Ber. C 45,6 | H 4,1 | N 19,9 | O 15,2 | S 15,3% |
| (420,5) | Gef. ,, 45,5 | ,, 5,1 | ,, 19,8 | ,, 15,3 | ,, 15,8% |

2-(2-Benzylamino-anilino)-2-imidazolin (XVI): Zu 120 mg LiAlH_4 und 420 mg AlCl_3 in 250 ml Ae wurden unter Rühren portionenweise 800 mg IX gegeben, dann wurde das Gemisch 48 Std. unter Rückfluss gekocht. In die abgekühlte Lösung wurden 15 ml konz. HCl , verdünnt mit 60 ml W, getropft. Die wie üblich von den neutralen Anteilen abgetrennten Basen (0,7 g) lieferten aus Chf-Ae 550 mg rosa Blättchen, Smp. 139–145°; aus Chf-Ae umkristallisiert, Smp. 147–149°. IR. in Chf : 1665 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{N}-$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4$ (266,3) Ber. C 72,2 H 6,8 N 21,0% Gef. C 72,4 H 6,8 N 21,3%

Di-HBr-Salz von XVI: Aus Me-Ae graustichige Nadeln, Smp. 188–193°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_4$ Ber. C 44,9 H 4,7 Br 37,3 N 13,1%
(438,2) Gef. ,, 45,2 ,, 4,8 ,, 37,0 ,, 13,8%

N-Benzyl-N-[2-(2-imidazolin-2-yl-amino)-phenyl]-acetamid (XXI): Eine Lösung von 150 mg XVI in 2,5 ml Py und 2 ml $(\text{Ac})_2\text{O}$ wurde nach 24 Std. Stehen bei 20° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde wie üblich in basische und neutrale Anteile zerlegt. Die Basen (130 mg) lieferten aus Chf-Ae 98 mg farblose kleine Nadeln, Smp. 164–165°. IR. in Chf : 1665 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{N}-$); 1625 cm^{-1} ($-\text{N}-\text{CO}-$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (308,4) Ber. C 70,1 H 6,5 N 18,2% Gef. C 69,8 H 6,5 N 18,0%

HBr-Salz von XXI: Aus Me-Ae farblose kleine vierkantige Prismen, Smp. 228–230°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$ Ber. C 55,5 H 5,4 Br 20,5 N 14,4%
(389,3) Gef. ,, 55,3 ,, 5,6 ,, 20,5 ,, 14,5%

Thermische Umlagerung von 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin (XI) zu 2-(2-Aminoäthyl-amino)-benzimidazol (XIII): Eine Lösung von 400 mg 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin (XI) in 20 ml Xylol wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand nach üblicher Methode ins *Di-HBr-Salz von XIII* übergeführt; aus Me-Ae gelbgraustichige kleine Nadeldrusen, Smp. 280–283°.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4$ Ber. C 32,0 H 4,2 Br 47,3 N 16,6%
(338,1) Gef. ,, 31,6 ,, 4,4 ,, 44,5 ,, 16,2%

Die aus dem *Di-HBr-Salz* nach üblicher Methode freigesetzte *Base XIII* kristallisierte aus Me-Ae in farblosen Prismen, Smp. 186–190° (opak bei 130°).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$ (176,2) Ber. C 61,3 H 6,9 N 31,8% Gef. C 60,9 H 7,1 N 30,8%

2-(2-Benzoylaminoäthyl-amino)-benzimidazol (XVIII) aus XIII: Eine Lösung von 300 mg *Di-HBr-Salz* von XIII in 8 ml Pyridin wurden unter Rühren nacheinander mit 0,16 ml Triäthylamin und 0,175 ml Benzoylchlorid versetzt und 16 Std. bei 20° gehalten. Die übliche Aufarbeitung lieferte 40 mg neutrale und 110 mg basische Anteile. Die Basen wurden wie üblich ins *HBr-Salz* übergeführt; aus Me-Ae gelbstichige Stäbchen, Smp. 202–204°/232–235°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$ Ber. C 53,2 H 4,7 Br 22,1 N 15,5%
(361,3) Gef. ,, 52,9 ,, 4,9 ,, 22,5 ,, 15,5%

2-(2-Acetylaminoäthyl-amino)-benzimidazol (VIII) aus XIII: Zu einer Lösung von 100 mg *Di-HBr-Salz* von XIII in 2,5 ml Pyridin wurde unter Rühren 0,06 ml Triäthylamin und nach dem Abkühlen in einem Eisbad 0,05 ml Acetylchlorid gegeben. Nach 16 Std. bei 20° wurde wie üblich in basische (42 mg) und neutrale (14 mg, verworfen) Anteile zerlegt. Die Basen lieferten aus An-Hn 15 mg farblose Blättchen, Smp. 157–160°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ Ber. C 60,5 H 6,5 N 25,7 O 7,3%
(218,3) Gef. ,, 60,7 ,, 6,6 ,, 25,3 ,, 8,2%

2-Isothiocyano-5-chlor-nitrobenzol (IV): Zu einer siedenden Lösung von 37 g Thiophosgen in 100 ml Chf wurde eine Lösung von 44 g 4-Chlor-2-nitranilin in 600 ml Chf getropft, dann wurde das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus der im Vakuum konzentrierten Lösung fällte man durch Zusatz von Ae und Hn zunächst 19,3 g unverändertes Chlornitranilin aus. Die eingedampfte ML. lieferte aus Ae-Hn 15,4 g orange Plättchen, Smp. 40–43°; durch erneutes Kristallisieren der ML. konnten noch weitere 9,1 g des gleichen Produktes erhalten werden (gesamte Ausbeute 49%). IR.-Spektrum in KBr : 2130 cm^{-1} ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$); 1520; 1345 cm^{-1} ($-\text{NO}_2$).

$\text{C}_7\text{H}_3\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ Ber. C 39,2 H 1,4 N 13,1 S 14,9%
(214,6) Gef. ,, 39,1 ,, 1,6 ,, 13,2 ,, 14,8%

2-(2-Nitro-4-chlor-anilino)-2-imidazol in (VI): Zu einer Lösung von 4,3 g Äthylendiamin in 120 ml Ipr wurden unter Rühren 15,40 g Isothiocyanat IV in 150 ml Ae getropft. Dann wurde 4 Std. bei 20° gerührt und 16 Std. stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht (11,0 g, Smp. 125–127°) und die ML. nach üblicher Methode in basische und neutrale Anteile zerlegt; 4,4 g Neutrales⁴⁾, Basen 3,0 g. Diese lieferten aus Me-Ae 2,1 g gelbe Stäbchen, Smp. 199–201° (12,5%). IR.-Spektrum in KBr: 3440 cm^{-1} (–NH); 1640; 1620 cm^{-1} (–C=N); 1545; 1335 cm^{-1} (–NO₂).

| | | | | |
|--|-------------|-------|---------|---------|
| $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$ | Ber. C 44,9 | H 3,8 | Cl 14,7 | N 23,3% |
| (240,7) | Gef. „ 44,9 | „ 3,7 | „ 14,6 | „ 23,5% |

2-(2-Amino-4-chlor-anilino)-2-imidazol in (XII): 30,2 g VI in 3 l abs. Alk. wurden mit 6 g 5-proz. Pd-Kohle bei 20° und 760 Torr hydriert; Wasserstoffaufnahme innerhalb von 40 Min. 8,8 l. Der Katalysator wurde über Hyflo-Supercel abgenutscht und das Filtrat i. V. eingedampft. Das HBr-Salz des Rückstandes lieferte aus Me-Ae 28,5 g HBr-Salz von XII in violettstichigen Klötzen, Smp. 179–182°.

| | | | | | |
|---|-------------|-------|---------|---------|---------|
| $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrClN}_4$ | Ber. C 37,1 | H 4,2 | Br 27,4 | Cl 12,2 | N 19,2% |
| (291,6) | Gef. „ 37,7 | „ 4,2 | „ 28,2 | „ 11,5 | „ 19,2% |

Die aus dem HBr-Salz nach üblicher Methode freigesetzte Base XII kristallisierte aus An-Ae in gelbbraunen rechteckigen Platten, Smp. 169–173°.

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------|---------|---------|
| $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ | Ber. C 51,3 | H 5,3 | Cl 16,8 | N 26,6% |
| (210,6) | Gef. „ 51,2 | „ 5,3 | „ 16,5 | „ 26,5% |

2-(2-Benzoylamino-4-chlor-anilino)-2-imidazol in (X): Zu einer in einem Eisbad gerührten Lösung von 8,0 g HBr-Salz von XII in 80 ml abs. Pyridin wurden 4,6 g Benzoylchlorid getropft. Nach dem Auftauen des Eisbades wurde die Lösung ohne Rühren 48 Std. bei 20° stehengelassen. Dann dampfte man sie im Vakuum ein und zerlegte den Rückstand nach üblicher Methode in Neutrales (1,7 g nicht untersucht) und Basen (8,1 g), die aus Me 5,8 g farblose grosse Prismen ergaben; Smp. 231–239°; nach Umkrist. aus Me, Smp. 238–240°.

| | | | | | | |
|--|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ (314,8) | Ber. C 61,0 | H 4,8 | N 17,8% | Gef. C 60,8 | H 5,0 | N 17,3% |
|--|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|

HBr-Salz von X: Aus Me-Ae, Smp. 247–249°.

| | | | | |
|--|-------------|-------|---------|---------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{O}$ | Ber. C 48,6 | H 4,1 | Br 20,2 | N 14,2% |
| (395,10) | Gef. „ 48,7 | „ 3,8 | „ 20,4 | „ 13,8% |

2-(2-Benzylamino-4-chlor-anilino)-2-imidazol in (XVII): 3,7 g X wurden portionenweise zu einer gerührten Lösung von 0,5 g LiAlH₄ und 1,7 g AlCl₃ in 500 ml Ae gegeben. Das Gemisch wurde 2 Tage unter Rückfluss gekocht und dann wie üblich in basische und neutrale Anteile zerlegt. Die 3,0 g Basen wurden in das Di-HBr-Salz übergeführt. Aus Me-Ae farblose Platten, Smp. 188–191°.

| | | | | |
|---|-------------|-------|---------|---------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{ClN}_4$ | Ber. C 41,5 | H 4,1 | Br 34,6 | N 12,1% |
| (462,6) | Gef. „ 41,7 | „ 4,3 | „ 33,9 | „ 11,6% |

2-(2-Benzoylaminoäthyl-amino)-benzimidazol (XVIII) durch thermische Umlagerung von IX: Eine Lösung von 500 mg IX in 15 ml Misch-Xylol wurde 4 Tage unter Rückfluss gekocht; nach Eindampfen im Vakuum lieferte der Rückstand aus Me-Ae 230 mg XVIII in farblosen Blättchen, Smp. 201–203°; Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial Smp. 173–177° (Depression); IR. und UV. vgl. Tabelle. XVIII wurde auch in einer tiefer schmelzenden Modifikation erhalten: farblose kleine Plättchen, Smp. 157–159°.

| | | | | |
|--|-------------|-------|---------|--------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (280,3) | Ber. C 68,6 | H 5,8 | N 20,0 | O 5,6% |
| Präp. Smp. 201–203° | Gef. „ 68,5 | „ 5,7 | „ 19,3 | „ 6,1% |
| Präp. Smp. 157–159° | „ „ 68,3 | „ 5,6 | „ 19,7% | |

HBr-Salz von XVIII: Aus Me-Ae farblose schmale Plättchen, Smp. 208–212°/235–240°.

| | | | | |
|--|-------------|-------|---------|---------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$ | Ber. C 53,2 | H 4,7 | Br 22,1 | N 15,5% |
| (361,2) | Gef. „ 52,8 | „ 4,8 | „ 21,7 | „ 15,5% |

4) Daraus wurde der symmetrische Thioharnstoff XXIV, Smp. 195–197°, isoliert.

| | | | | |
|---|-------------|-------|--------|---------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ | Ber. C 39,3 | H 2,9 | N 17,2 | S 13,1% |
| (489,4) | Gef. „ 39,1 | „ 3,0 | „ 17,0 | „ 12,9% |

2-(2-Benzylaminoäthyl-amino)-benzimidazol (XIX) aus XVIII: In eine gerührte Lösung von 24 mg LiAlH_4 und 75 mg AlCl_3 in Äther wurden in drei Portionen 145 mg XVIII eingetragen. Nach 48 Std. Kochen unter Rückfluss tropfte man in die in einem Eisbad abgekühlte Lösung 20 ml 2N HCl. Die übliche Aufarbeitung lieferte 125 mg rohes XIX; aus Chf-Ae 70 mg farblose kleine Nadeln, Smp. 68–73°. IR. in KBr: 1635 cm^{-1} ; 1605 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4$ (266,3) Ber. C 72,1 H 6,8 N 21,0% Gef. C 71,5 H 6,9 N 21,3%

HBr-Salz von XIX: Aus Me-Ae farblose kleine Prismen, Smp. 246–248°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_4$ Ber. C 44,9 H 4,7 Br 37,3 N 13,1%
(428,2) Gef. „ 44,6 „ 4,9 „ 36,5 „ 12,6%

2-[2-(N-Benzyl-acetylamino)-äthyl-amino]-benzimidazol (XX): Eine Lösung von 100 mg XIX in 4 ml Py und 2,5 ml $(\text{Ac})_2\text{O}$ wurde 18 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Zerlegung lieferte neben 9 mg neutralen Anteilen (nicht untersucht) 120 mg Basen. Aus Chf-Ae 104 mg farblose Quader, Smp. 175–178°. IR. in KBr: 3290; 3120; 1640; 1625; 1605 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ Ber. C 70,2 H 6,5 N 18,2 O 5,2%
(308,4) Gef. „ 69,8 „ 6,6 „ 18,3 „ 5,4%

1-Benzyl-2-(2-aminoäthyl-amino)-benzimidazol (XXII) durch thermische Umlagerung von XVI: Eine Lösung von 500 mg XVI in 25 ml Misch-Xylol wurde nach 48-stdg. Rückfluss eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Chf-Ae 220 mg farblose Nadeln, Smp. 118–131°; aus Chf-Ae Smp. 124–129°. IR. und UV.-Spektr. vgl. Tabelle.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4$ (266,3) Ber. C 72,1 H 6,8 N 21,0% Gef. C 70,9 H 6,8 N 20,7%

HBr-Salz von XXII: Aus Me-Ae farblose Stäbchen, Smp. 280–284°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_4$ Ber. C 44,9 H 4,7 Br 37,3 N 13,1%
(428,2) Gef. „ 44,4 „ 4,8 „ 37,9 „ 13,0%

5-Chlor-2-(2-aminoäthyl-amino)-benzimidazol (XIV) durch thermische Umlagerung von XII: Eine Lösung von 5,5 g XII in 280 ml Misch-Xylol wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Zerlegung in neutrale und basische Anteile lieferte neben 0,02 g Neutralem (nicht untersucht) 3,1 g Basen, die wie üblich ins HBr-Salz übergeführt wurden: aus Me-Ae 5,0 g Di-HBr-XIV in gelbstichigen Nadeln, Smp. 285–290°; aus Me Smp. 293–299°. IR. in KBr: 3420; 1665; 1615 cm^{-1} .

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClN}_4$ Ber. C 29,0 H 3,5 Br 42,9 Cl 9,5 N 15,0%
(372,5) Gef. „ 28,9 „ 3,7 „ 40,8 „ 8,9 „ 15,0%

5-Chlor-2-(2-propionylaminoäthyl-amino)-benzimidazol (XV) aus XIV: Eine Lösung von 5,0 g Dihydrobromid XIV in 50 ml Py und 2,4 ml Triäthylamin wurde unter Rühren im Eisbad abgekühlt, dann wurden 2,1 ml Propionylchlorid zugegeben. Nach 1 Std. bei 0° und 20 Std. Stehen bei 20° lieferte die übliche Aufarbeitung 2,7 g Basen; aus Me-Ae farblose Körner, Smp. 165–173°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ Ber. C 54,0 H 5,7 Cl 13,3 N 21,0 O 6,0%
(266,7) Gef. „ 54,2 „ 6,0 „ 11,0 „ 20,7 „ 6,9%

2-(2-Acetyl-amino)-benzimidazol (VIII) aus VII: Eine Lösung von 3,8 g 2-Chlorbenzimidazol und 5,1 g Mono-N-acetyl-äthylendiamin in 100 ml To wurde 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 150 ml Ac verdünnt und 6mal mit je 30 ml 2N Essigsäure ausgeschüttelt; die wässrigen Lösungen passierten einen zweiten Scheidetrichter mit 100 ml Ac. Die essigsauren Auszüge wurden mit konz. NaOH alkalisch gestellt und die freigesetzten Basen durch Ausschütteln mit Chf-Alk-(4:1) gewonnen: 2,26 g, 1,7 g davon wurden an 70 g bas. Al_2O_3 chromatographiert unter Elution mit Portionen von je 200 ml Lösungsmittel. Die mit Be-Chf-(6:4) abgelösten Fraktionen (138 mg) ergaben aus An-Ae-Hn 69 mg Diacetyläthylendiamin. Die darauf mit Chf und Chf-Mc-(99:1) abgelösten Fraktionen (423 mg) lieferten 200 mg VIII in farblosen Körnern, Smp. 157–159°; nach den üblichen Kriterien identisch mit VIII aus XIII.

2-(2-Aminoäthyl-amino)-benzimidazol (XIII) aus VIII: Eine Lösung von 138 mg Acetylverbindung VIII in 5 ml Alk und 1,5 ml 4N HCl wurden 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 5 ml W wurde der Alk im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung nach üblicher Methode in basische und neutrale Anteile zerlegt. Die mit Chf-Alk-(3:1) extrahierten Basen (85 mg), lieferten aus Chf-Ae 37 mg kleine Körner, Smp. 174–180°; aus Me-Ac, Smp. 185–188°; nach den

üblichen Kriterien identisch mit XIII aus XI; ebenso war das Di-HBr-Salz identisch mit dem entsprechenden Salz von XIII aus XI.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Labor (Leitung: Herr *H. Egli*) ausgeführt; die Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren sowie die Bestimmung der pK-Werte verdanken wir dem physikalisch-chemischen Labor (Leitung: Herr Dr. *W. Michaelis*).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser*, *Helv.* **23**, 328 (1940).
[2] *O. Stoutland, L. Helgen & C. L. Agre*, *J. org. Chemistry* **24**, 818 (1959).
[3] *L. Helgen, O. Stoutland & C. L. Agre*, *J. org. Chemistry* **24**, 884 (1959).
[4] *G. Leandri, A. Mangini, F. Montanari & R. Passerini*, *Gazz. chim. ital.* **85**, 769 (1955).
[5] *C. Manuelli & V. Recchi*, *Atti Reale Accad. dei Lincei (Rend.)* [5] **9**, II, 271 (1900) [*Chem. Zbl.* **1900**, II, 1207].
[6] *A. J. Hill & S. R. Aspinall*, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 822 (1939).
[7] *H. A. Staab, W. Otting & A. Ueberle*, *Z. Elektrochem.* **61**, 1000 (1957); *H. A. Staab*, *Angew. Chem.* **74**, 407 (1962).

**231. Steroid Total Synthesis, Part II¹⁾;
(–)-17 β -Hydroxy-des-A-androst-9-en-5-one²⁾**

by **G. Saucy** and **R. Borer**

Chemical Research Department, *Hoffmann-La Roche Inc.*
Nutley, New Jersey 07110, USA

(31. VIII. 71)

Summary. Based on the results obtained in the racemic series (part I), (–)-17 β -hydroxy-des-A-androst-9-en-5-one has been synthesized, starting with (S)-(–)-5-heptanolide. The key step, *viz.* the condensation of (S)-(–)-7-hydroxy-1-nonen-3-one (or its amine adduct) with 2-methylcyclopentane-1,3-dione involves an asymmetric induction. Model experiments with (R)-(+)5-decanolide leading to the enantiomeric homolog of the BCD-tricyclic compound are also described.

Recently we described [1] a new and efficient total synthesis of racemic 17 β -hydroxy-des-A-androst-9-en-5-one. The present report deals with the synthesis of its optically active form³⁾. The stereoselective synthesis involves a novel asymmetric induction step which we encountered [1] in the racemic series.

Stereochemistry of the key intermediate. In our work [1] with racemic material, we were not able to determine unambiguously the stereochemistry (2 or 3?) of the major product obtained from 2-methylcyclopentane-1,3-dione and the vinyl ketone **1** (reflux in pyridine-toluene). The problem was readily solved by carrying out an analogous sequence (see scheme 1) comprising as the key step the condensation of the optically active vinyl δ -hydroxy-ketone **7** with 2-methylcyclopentane-1,3-dione to afford the

¹⁾ Part I, *cf.* [1].

²⁾ Presented in part at the Third International IUPAC Congress on the Chemistry of Natural Products (Steroids and Terpenes), Mexico City, Mexico, D.F., April 21–25, 1969; Program 14A.

³⁾ *Cf.* [2] for related investigations and literature references.