

Synthesen in der Benzimidazolreihe. VII¹⁾

Über die Synthese von 1,7-disubstituierten Benzimidazolen

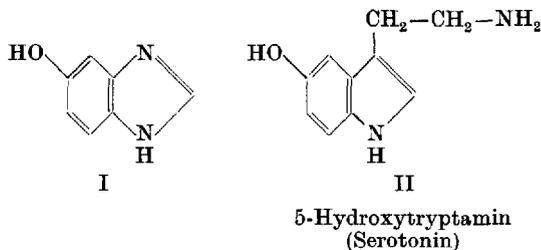
Von W. KNOBLOCH und G. LIETZ²⁾

Inhaltsübersicht

In dieser Arbeit wird die Synthese der in 1-Stellung durch funktionelle Gruppen substituierten 7-Amino-, 7-Hydroxy- und 7-Mercapto-benzimidazole beschrieben. Es konnten Darstellungsmethoden gefunden werden, die es gestatten, vom 7-Aminobenzimidazol ausgehend, das 7-Hydroxybenzimidazol und das bisher nicht bekannte 7-Mercaptobenzimidazol aus den gleichen Grundsubstanzen zu erhalten.

Außerdem konnten im Verlauf der Untersuchungen drei neue heterocyclische Ring-systeme erhalten werden, welche als Piperazino-(hi)-benzimidazol, Hexahydro-1,4-diazepino-(hi)-benzimidazol und Thiamorpholino-(hi)-benzimidazol zu bezeichnen sind³⁾.

In den früheren Arbeiten wurden Untersuchungen beschrieben, welche die Synthese von Purinantagonisten zum Ziel hatten; in dieser Arbeit wurde versucht, ein Benzimidazolderivat zu synthetisieren, welches Strukturanalogien zu entsprechenden Indolderivaten besitzen sollte. Unter dem Aspekt, daß man das Benzimidazol als ein Aza-indol ansehen kann, hatte schon FOSTER⁴⁾ ein Benzimidazolderivat I beschrieben, welches als heterologes Serotonin-, einem 5-Hydroxytryptamin II, angesehen werden kann.



Uns interessierte das aus einem mexikanischen Rauschpilz isolierte und kürzlich auch synthetisierte⁵⁾ Psilocin III. Es unterscheidet sich von dem

¹⁾ VI. Mitt. (Studien in der Benzimidazolreihe I) J. prakt. Chem. **17**, 187—198 (1962).

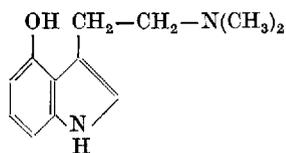
²⁾ G. LIETZ, Diplomarbeit 1961, Berlin.

³⁾ PATTERSON, CAPELL u. WALKER, Ringindex; Amer. chem. Soc. **1960**.

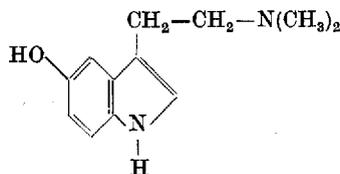
⁴⁾ R. FOSTER, H. R. ING u. E. F. ROGERS, J. chem. Soc. London **1957**, 1671.

⁵⁾ A. HOFMANN u. Mitarb., Helv. chim. Acta **42**, 1557 (1959).

als Bufotenin⁶⁾ bekannten 5-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamin IV nur durch die hier in 4-Stellung befindliche Hydroxylgruppe.

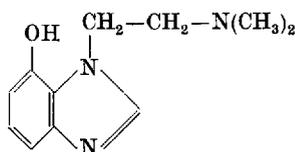


Psilocin III



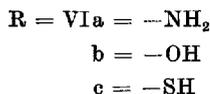
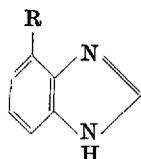
Bufotenin IV

Zu vergleichenden Untersuchungen sollte deshalb das 1-(β -Dimethylaminoäthyl)-7-hydroxy-benzimidazol V als ein Vertreter des 1-substituierten 7-Hydroxybenzimidazols, das „Azapsilocin“ dargestellt werden.



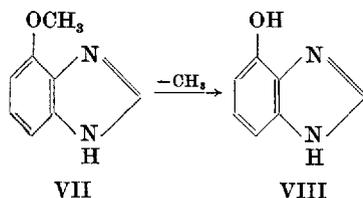
„Aza-Psilocin“ V

Bei den chemischen Untersuchungen sollte unter anderem auch die Austauschbarkeit der 7-Aminogruppe der bei der Synthese auftretenden Zwischenprodukte VI b und VI c gegen $-OH$ und $-SH$ geprüft werden.



VI

Das 4-Aminobenzimidazol VI a ist schon einmal von VAN DER WANDT (1948)⁷⁾ beschrieben und von der Schule um EFROS und PORAI-KOSCHITZ⁸⁾ eingehender untersucht worden. Das von uns benötigte 4-Hydroxybenzimidazol VIII war bisher nur durch Entmethylierung des 4-Methoxyderivates VII erhalten worden.



VII

VIII

⁶⁾ H. WIELAND u. Mitarb., *Liebigs Ann. Chem.* **513**, 1 (1934).

⁷⁾ G. M. VAN DER WANDT, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **67**, 45 (1948).

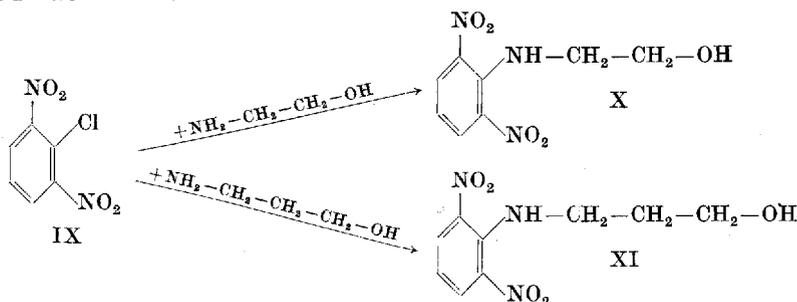
⁸⁾ L. EFROS u. A. PORAI-KOSCHITZ, *J. allg. Chem.* (russ.) **3**, 957 (1953).

4-Mercaptobenzimidazole waren bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit überhaupt unbekannt.

Benzimidazole mit Substituenten in 1-Stellung sind durch eine Vielzahl von Publikationen, vor allem durch die von JERCHEL⁹⁾ und KING¹⁰⁾, bekannt geworden. Solche mit 7-Amino-, 7-Hydroxy- und 7-Mercaptogruppen existierten zur Zeit dieser Arbeit jedoch noch nicht.

Das 2,6-Dinitrochlorbenzol IX läßt sich außerordentlich leicht mit Aminen zur Reaktion bringen.

Durch Behandlung mit 1-Aminoäthan-2-ol und 1-Aminopropan-3-ol wurden das 2,6-Dinitro-N-(β -hydroxyäthyl)-X und das 2,6-Dinitro-N (γ -hydroxypropyl-anilin) XI erhalten.

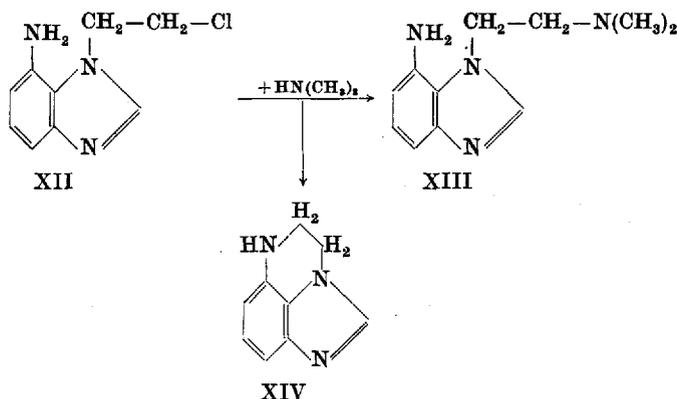


Die daraus erhaltenen 2,6-Diaminoanilinderivate waren außerordentlich oxydationsempfindlich und sehr leicht wasserlöslich. Die Überführung der N-Alkylhydroxy-2,6-diaminoaniline in die entsprechenden N-Alkylhalogenverbindungen durch SOCl₂ verlief infolge der Schwerlöslichkeit der bei der Reaktion ausfallenden Hydrochloride in heterogener Phase, bereitete jedoch keinerlei Schwierigkeiten. Die Ringschlußreaktionen mit Ameisensäure zu den entsprechenden Benzimidazolderivaten verliefen mit den erhaltenen N-Alkylhalogenderivaten normal. Überraschend war jedoch das Ergebnis bei der Umsetzung des Halogenderivates XII mit Dimethylamin. Es wurde ein Gemisch von zwei chlorfreien Produkten erhalten, welche durch vorsichtige fraktionierte Fällung getrennt werden konnten.

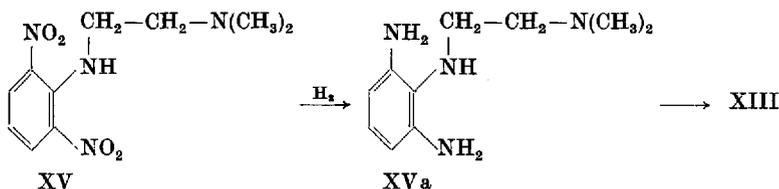
Die eine Fraktion kuppelte nach Diazotierung mit β -Naphthol zu einem rotblauen Farbstoff, die andere dagegen nicht. Es mußte also die freie Amino-Gruppe bei der einen Fraktion durch intramolekulare Reaktion verändert worden sein. Die kuppelnde Verbindung erwies sich als das gesuchte 1-(β -Dimethylaminoäthyl)-7-aminobenzimidazol XIII, die nicht kuppelnde Substanz konnte als das bisher unbekannt Piperazino-(hi)-benzimidazol XIV identifiziert werden.

⁹⁾ D. JERCHEL u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 590, 232 (1954); Liebigs Ann. Chem. 575, 162 (1952).

¹⁰⁾ F. E. KING u. Mitarb., J. chem. Soc. London 1946, 92.



Um nun das gesuchte 1-(β -Dimethylaminoäthyl)-7-aminobenzimidazol XIII ohne unerwünschte Nebenprodukte erhalten zu können, wurde 2,6-Dinitrochlorbenzol zum Dimethylaminoäthyl-2,6-dinitroanilin XV umgesetzt, zum 2,6-Diaminoanilinderivat XV a reduziert und durch Ringschluß mittels Ameisensäure in das gesuchte Benzimidazolderivat XIII umgewandelt.



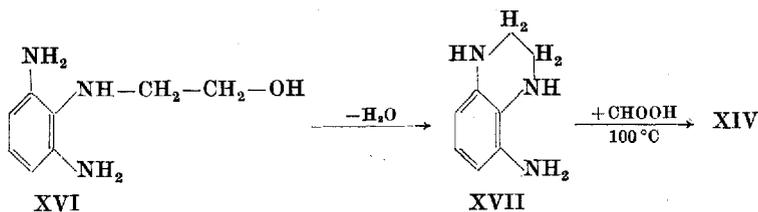
Durch Diazotieren und Verkochen der 7-Aminogruppe konnte das gesuchte 7-Hydroxyderivat V, das Aza-Psylocin, erhalten werden. Dieses Produkt ist auf Grund seines amphotereren Charakters außerordentlich leicht wasserlöslich und stellt ein leicht verharzendes rötliches Öl dar, so daß es zu seiner Identifizierung als Pikrat isoliert werden mußte. Auch sein Hydrochlorid ist auf Grund seiner starken Hygroskopizität an der Luft nicht beständig.

Zum Beweis der Struktur der als Nebenreaktion aufgetretenen nicht mit Naphthol kuppelnden Substanz wurde sie auf folgendem Wege als Hauptprodukt der Reaktion hergestellt.

Nach dem „RUGGLI-ZIEGLERSchen“ Verdünnungsprinzip¹¹⁾ wurde eine verdünnte alkoholische Lösung des 1-(β -Chloräthyl)-7-aminobenzimidazols XII längere Zeit gekocht, wobei sich unter Piperazinringschluß eine Substanz bildete, die keine primäre Aminogruppe mehr besaß und in ihrem Verhalten mit XIV identisch war.

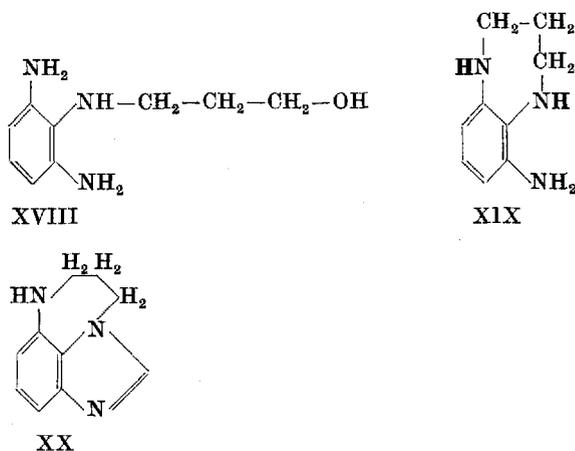
¹¹⁾ P. RUGGLI, Helv. chim. Acta 29, 796 (1946).

Die intramolekulare Reaktionsfähigkeit des 1-(β -Chloräthyl)-7-amino-benzimidazols XII gab Anlaß zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung. Das 2,6-Diamino-N-(β -hydroxyäthyl)-anilin XVI ließ ähnliche Reaktionen voraussehen.



Unter Wasseraustritt müßte ein 5-Amino-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin XVII entstehen, welches mit Ameisensäure einen Ringschluß geben könnte, wie es von BAMBERGER und WULZ¹²⁾ beim 2-Methyl-8-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinaldin beobachtet wurde.

Das so erhaltene Produkt war in der Tat mit XIV identisch. Verwendet man an Stelle der β -Hydroxyäthylverbindung XVI das γ -Hydroxypropyl-derivat XIX, welches sich mittels Ameisensäure in 59proz. Ausbeute in das bisher ebenfalls unbekannte tricyclische Ringsystem Hexahydro-(1,4)-diazepino-(hi)-benzimidazol XXX umwandeln läßt.



Dieses bisher unbekannte tricyclische Ringsystem war im Gegensatz zu dem homologen Piperazino-(hi)-benzimidazol außerordentlich oxydationsempfindlich.

Die 7-Aminogruppe des 1-Chloralkylsubstituierten Benzimidazols ist in der Lage, mit dem alkylgebundenen Halogen zu reagieren. Sie verhält sich dem-

¹²⁾ E. BAMBERGER u. P. WULZ, Ber. **24**, 2051 (1891).

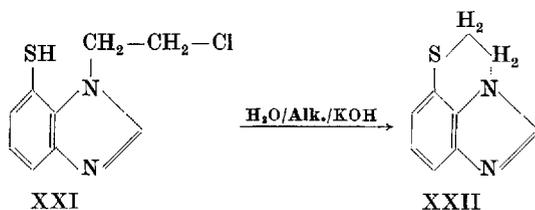
nach wie eine normale aromatische Aminogruppe, die sich auch diazotieren und kuppeln läßt.

Gleiche Untersuchungen hatten LINDEMANN und KRAUSE¹³⁾ zuerst am 2, 5-Dimethyl-7-aminobenzimidazol durchgeführt. Die Möglichkeiten des Austausches dieser Aminogruppe gegen —OH- und SH-Gruppen waren jedoch auch bei dieser Verbindung noch nicht untersucht.

Die Einführung der Mercaptogruppe erfolgte über die LEUCKARTSche Xanthogenatmethode. Es wurde deshalb das 1-(β -Chloräthyl)-7-aminobenzimidazol XII diazotiert und mit Kaliumxanthogenat umgesetzt.

Es wurde deshalb das 1-(β -Chloräthyl)-7-aminobenzimidazol XII diazotiert und mit Kaliumxanthogenat umgesetzt. Das dabei erhaltene Diazoxanthogenat wurde bei 70 °C in den Xanthogensäureester überführt. Dieser wurde sofort mit wäßriger alkoholischer Kalilauge zum 1-(β -Chloräthyl)-7-mercaptobenzimidazol XXI verseift, welches als schlecht kristallisierende Substanz isoliert und identifiziert werden konnte.

Durch Behandeln mit wäßriger alkoholischer Kalilauge konnte in intramolekularer Reaktion eine Ätherverbindung hergestellt werden. Hierbei wird über die 1, 7-Brückenstellung am Benzimidazol ein Thiamorpholinring geschlossen und damit das bisher unbekannte Thiamorpholino-(hi)-benzimidazol XXIV gebildet.



Mit diesen Reaktionen konnte der Ersatz der 7-Aminogruppe durch Hydroxy- und Mercaptogruppe bei in 1-Stellung substituierten Benzimidazolen erstmalig durchgeführt werden. Das bisher unbekannte 1-substituierte -7-Mercaptobenzimidazol wurde hiermit für weitere Untersuchungen leicht zugänglich. Ferner konnte durch die Synthese des Thiamorpholino-(hi)-benzimidazols ein weiteres neues tricyclisches Ringsystem bekanntgemacht werden.

Experimenteller Teil

N-(β -Dimethylamino-äthyl)-2,6-dinitroanilin XV

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung von 19,1 g (0,094 Mol) 2,6-Dinitrochlorbenzol mit 8,3 g (0,094 Mol) N,N-Dimethylaminoäthylamin in 160 cm³ abs. Alkohol bei 60–70 °C hergestellt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Einengen der Reaktionslösung, Auf-

¹³⁾ H. LINDEMANN u. H. J. KRAUSE, J. prakt. Chem. **115**, 256 (1927).

füllen mit 150 cm³ H₂O, Ansäuern mit 2 n HCl mit nachfolgender Extraktion nicht umgesetzten 2,6-Dinitrochlorbenzols mit Äther. Aus der mit Kohle geklärten wäßrigen Phase wird mit Ammoniak die gesuchte Base abgeschieden und aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 13,0 g vom Schmp. 58—59°C (82% d. Th., bezogen auf das umgesetzte 2,6-Dinitrochlorbenzol).

Aus der ätherischen Lösung wurden nach dem Trocknen mit festem Kaliumhydroxyd und Abdestillieren des Äthers 6,5 g reines 2,6-Dinitrochlorbenzol zurückgewonnen.

Analyse:

C₁₀H₁₄N₄O₄ (254,3) ber.: C 47,24; H 5,55;
gef.: C 47,48; H 5,90.

Analyse:

C₁₀H₁₄N₄O₄ · C₆H₃N₃O₇ (484,4) ber.: C 39,75; H 3 55;
gef.: C 39,99; H 3,72.

2,6-Diamino-N-(β-dimethylamino-äthyl)-anilin XVa

8,0g (0,031 Mol) XV wurden in 50 cm³ HCl Konz. gelöst und unter Kühlung und Rühren mit 50 g SnCl₂ · 2 H₂O in 72 cm³ HCl Konz. bei 70°C reduziert. Das erhaltene Zinndoppelsalz wurde mit H₂S' entzint und aus wäß./alk. Lösung durch Zugabe von 20 cm³ HCl konz., 250 cm³ Äther und 100 cm³ Isopropanol das Hydrochlorid abgeschieden.

Es wurde nach Absaugen aus Isopropanol/HCl umkristallisiert. Ausbeute: 5,85 g (61% d. Th.).

Beim Schmp., ab 191°C, trat innermolekulare Reaktion ein. Die Base wurde durch Ausäthern der alkalischen Lösung nur unvollkommen extrahiert, sie ist sehr gut wasserlöslich und in Substanz ein oxydationsempfindliches fast farbloses Öl.

Analyse des Hydrochlorids:

C₁₀H₁₈N₄ · 3 HCl (303,7) ber.: C 39,55; H 6,97;
gef.: C 39,63; H 7,20.

1-(β-Dimethylaminoäthyl)-7-amino-benzimidazol XIII

5,44 g (0,018 Mol) 2,6-Diamino-N-(β-dimethylamino-äthyl)-anilin-trihydrochlorid wurden mit 15 cm³ 85proz. Ameisensäure 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Lösung in einer Kältemischung auf -5°C wurde zuerst mit 4 n NaOH, dann mit 35proz. Natronlauge, stark alkalisch gemacht. Das sich zunächst abscheidende Öl wurde nach längerem Stehen kristallin. Der Niederschlag wurde mit 20 cm³ halbkonzentrierter Salzsäure 1 Stunde am Rückfluß erhitzt, in einem Eisbad stark gekühlt und mit insgesamt 30 cm³ 33proz. Natronlauge unter ständigem Rühren vorsichtig alkalisiert. Der schwach rötlich schimmernde Niederschlag der Base wurde unter Kohlezusatz aus Benzol umkristallisiert. Die Base löst sich leicht in Wasser, Äther und Chloroform und gibt aus Isopropanol-Salzsäure ein Hydrochlorid.

Analyse:

C₁₁H₁₆N₄ (204,3) ber.: C 64,68; H 7,90;
gef.: C 64,75; H 7,89.

1-(β-Dimethylaminoäthyl)-7-hydroxy-benzimidazol V

1,0 g 1-(β-Dimethylaminoäthyl)-7-amino-benzimidazol wurde in 5 cm³ verdünnter Schwefelsäure (1:4) gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 0,35 g Natriumnitrit

in 3 cm³ Wasser diazotiert. Die Diazoniumsulfatlösung wurde in 5 cm³ siedende halbkonzentrierte Schwefelsäure gegossen, sofort nach dem Aufhören der Stickstoffentwicklung abgekühlt und die gelbgefärbte Lösung solange mit verdünnter wäßriger Ammoniaklösung versetzt, bis die Farbe der Lösung gerade nach rot umschlug. Mit gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung wurde das Dipikrat gefällt und aus Wasser/Alkohol (70:30) umkristallisiert. Die roten Kristalle schmolzen ab 149°C unter Zersetzung.

Ausbeute: 2,2 g (68% d. Th.).

Analyse:

$C_{11}H_{15}N_3O \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (663,5) ber.: C 41,74; H 3,19;
gef.: C 42,50; H 3,78.

N-(β-Morpholino-N-äthyl)-2,6-dinitroanilin

Wurde analog XV aus 10,0 g (0,049 Mol) 2,6-Dinitrochlorbenzol und 6,4 g (0,049 Mol) Morpholino-N-äthylamin bei 50–60°C in absolutem Alkohol hergestellt.

Ausbeute: 6,4 g vom Schmp. 102–103,5°C (aus Alkohol) (78% d. Th. bezogen auf das umgesetzte 2,6-Dinitrochlorbenzol).

Analyse:

$C_{12}H_{16}N_4O_5$ (296,3) ber.: C 48,64; H 5,44;
gef.: C 48,66; H 5,32.

2,6-Diamino-N-(β-morpholino-N-äthyl)-anilin

3,3 g (0,011 Mol) N-(β-Morpholino-N-äthyl)-2,6-dinitroanilin wurden in 15 cm³ konzentrierter Salzsäure gelöst und bei einer Temperatur von 60–70°C in eine gerührte und gekühlte Lösung von 21 g Zinn II-chlorid-dihydrat in 25 cm³ konz. Salzsäure getropft. Die Reaktion war nach 5–10 Minuten beendet, und das Zinndoppelsalz fiel bei weiterer Kühlung in farblosen Kristallen aus. Diese wurden abgesaugt, getrocknet (9,2 g), in Wasser gelöst und die Lösung mit verdünnter Kalilauge alkalisiert. Dabei schied sich das Tetramin als fast farbloser fester Stoff ab, der in Chloroform besser löslich war als in Äther. Die alkalische Lösung wurde deshalb mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, und das Chloroform im Vakuum eingedampft. Aus der stark eingengten Lösung erhielt man 2,5 g farblose Kristalle (95% d. Th.), die, aus Äther umgelöst, einen Schmp. von 104–105,5°C zeigten.

Analyse:

$C_{12}H_{20}N_4O$ (236,3) ber.: C 60,99; H 8,53;
gef.: C 61,04; H 8,72.

1-(β-Morpholino-N-äthyl)-7-aminobenzimidazol

2,0 g (0,0085 Mol) 2,6-Diamino-N-(β-morpholino-N-äthyl)-anilin wurden mit 10 cm³ 85proz. Ameisensäure und 5 cm³ konzentrierter Salzsäure 90 Minuten am Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde unter gutem Rühren in eiskalte 4 n KOH getropft und die ausgefällte Base abgesaugt. Diese löst sich in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol.

Aus Benzol, unter Zusatz von Kohle umkristallisiert, betrug die Ausbeute 1,64 g (79% d. Th.) mit dem Schmp. 153–154°C. Dipikrat: Aus alkoholischer Lösung gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 223–226°C.

Analyse:

$C_{13}H_{18}N_4O \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (704,6) ber.: C 42,62; H 3,43;
gef.: C 42,82; H 3,72.

N-(β -Hydroxyäthyl)-2,6-dinitroanilin X

18,5 g (0,081 Mol) 1-Chlor-2,6-dinitrobenzol wurden in 150 cm³ absolutem Alkohol unter Erwärmen auf 60–70 °C gelöst und unter Rühren mit 16,5 g (0,27 Mol) 2-Aminoäthanol versetzt.

Die exotherm verlaufende Reaktion ließ man ohne zusätzliche Heizung zu Ende verlaufen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren in 800 cm³ Wasser gegossen und zur vollständigen Kristallisation 12 Stunden aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus heißem verdünnten Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 18,8 g (91% d. Th.) vom Schmp.: 77–77,5 °C.

Analyse:

$C_8H_9N_3O_5$ (227,2) ber.: C 42,30; H 3,99;
gef.: C 42,26; H 4,10.

N-(β -Chloräthyl)-2,6-dinitroanilin

Wurde aus 10 g (0,044 Mol) X mittels $SOCl_2$ in Benzol durch 30 Minuten Rückflußkochen erhalten. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus $CHCl_3$ gelbe Blättchen:

Schmp.: 123–124,5 °C, Ausbeute: 9,39 (87% d. Th.).

Analyse:

$C_8H_8N_3O_4Cl$ (245,6) ber.: C 39,12; H 3,28;
gef.: C 39,08; H 3,32.

2,6-Diamino-N-(β -hydroxyäthyl)-anilin XVI

Aus 20 g (0,088 Mol) X durch Reduktion mittels $SnCl \cdot 2 H_2O$ in 80 cm³ HCl konz. analog Verbindung XV. Die Ausbeute des über festem KOH getrocknetem Dihydrochlorids betrug 19,0 g = 90% d. Th.

Die aus dem Dihydrochlorid mit Alkali in Freiheit gesetzte freie Base war ein bei –15 °C noch nicht kristallisierendes, farbloses Öl.

Es wurde in Alkohol gelöst, tropfenweise mit konz. Salzsäure versetzt, und das nach Anreiben kristallisierende Hydrochlorid aus Alkohol, dem einige Tropfen Salzsäure zugesetzt waren, umkristallisiert. Schmp. 189–196 °C.

Analyse:

$C_8H_{13}N_3O \cdot 2 HCl$ (240,1) ber.: C 40,01; H 6,30;
gef.: C 40,14; H 6,44.

5-Amino-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin

Eine Suspension von 8,2 g (0,034 Mol) 2,6-Diamino-N-(β -hydroxyäthyl)-anilin-dihydrochlorid in 75 cm³ Bromwasserstoffsäure der Dichte 1,78/15 °C wurde insgesamt 3 Stunden am Rückfluß gekocht, die Reaktionslösung in einer Kältemischung zur Kristallisation einige Zeit aufbewahrt und die fast farblosen Kristalle von der grünen Mutterlauge abgesaugt. Die Ausbeute an dem etwas hygroskopischen Dihydrobromid betrug 9,0 g (80% d. Th.).

Die Base, aus der wäßrigen Lösung des Dihydrobromids mit Alkali in Freiheit gesetzt und ausgeäthert, war ein außerordentlich oxydationsempfindliches gelbliches Öl, das auch bei -10°C noch nicht kristallisierte.

Zur Analyse löste man die Base in Isopropanol, fällt mit einigen Tropfen konz. Salzsäure das Hydrochlorid und kristallisierte aus Isopropanol-Salzsäure oder 10 n Salzsäure um. Farblose Kristalle vom Schmp. $206-212^{\circ}\text{C}$.

Analyse:

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3 \cdot 2 \text{HClH}_2\text{O}$ (240,1) ber.: C 40,01; H 6,30; Cl 29,53;
gef.: C 39,96; H 6,14; Cl 29,60.

Piperazino-(hi)-benzimidazol XIV

Methode a) 8,0 g (0,024 Mol) 5-Amino-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin dihydrobromid-Monohydrat wurden in 25 cm^3 85proz. Ameisensäure 1 Stunde am Rückfluß gekocht, abgekühlt und unter Rühren in einem Eisbad vorsichtig mit insgesamt 40 cm^3 30proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Der Niederschlag des Imidazo-tetrahydrochinoxalins wurde abgesaugt, getrocknet, in Chloroform gelöst und mit Kohle geklärt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 2,72 g Kristalle vom Schmp. $155-157^{\circ}\text{C}$ (70% d. Th.).

Bei tiefen Temperaturen kann aus wasserhaltigem Chloroform ein bei $63-65^{\circ}\text{C}$ schmelzendes Hydrat der Base isoliert werden, das bei Zimmertemperatur an der Luft verwittert.

Aus analysenreinem Benzol umkristallisiert, zeigt die Base einen Schmp. von $162,5$ bis 166°C .

Analyse:

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$ (159,2) ber.: C 67,90; H 5,70;
gef.: C 67,89; H 5,69.

Methode b) 2,0 g (0,009 Mol) 1-(β -Chloräthyl)-7-aminobenzimidazol-Monohydrat wurden nach dem Verdünnungsprinzip mit 100 cm^3 absolutem Alkohol 12 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wurde die Lösung im Vakuum auf 20 cm^3 eingengt, mit 30 cm^3 Wasser versetzt und danach auf etwa 30 ml eingengt. Die eisgekühlte Lösung wurde mit kalter 33proz. Natronlauge stark alkalisiert, der stark gefärbte, schmierige Niederschlag in 15 cm^3 Wasser gelöst und mit Kohle 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde heiß filtriert, in der Kälte mit 2 cm^3 verdünnter Natronlauge versetzt und in ein Eisbad gestellt. Nach 3 Stunden wurde von dem Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit 10 cm^3 30proz. Natronlauge stärker alkalisch gemacht und die sich kristallin ausscheidende freie Base nach Absaugen und Trocknen aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,9 g (63% d. Th.), Schmp. $159-163^{\circ}\text{C}$.

1-(β -Hydroxyäthyl)-7-aminobenzimidazol

7,6 g (0,032 Mol) 2,6-Diamino-N-(β -hydroxyäthyl)-anilindihydrochlorid wurden mit 24 cm^3 85proz. Ameisensäure 90 Minuten am Rückfluß gekocht, abgekühlt und unter Eiskühlung vorsichtig zuerst mit verdünnter, dann mit 30proz. Kalilauge versetzt und zur Kristallisation aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus wenig heißem Wasser umkristallisiert. Silberglänzende Blättchen von Schmp. $188-190,5^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 5,0 g (89% d. Th.). Durch die Hydroxygruppe in der Seitenkette war die Substanz schwerlöslich in Äther, Chloroform und Benzol und konnte so von dem 1-(β -Chloräthyl)-7-aminobenzimidazol abgetrennt werden.

Analyse:

$C_9H_{11}N_3O$ (177,2) ber.: C 61,00; H 6,26;
gef.: C 61,00; H 6,47.

1-(β -Chloräthyl)-7-amino-benzimidazol XII

3,0 g (0,017 Mol) 1-(β -hydroxyäthyl)-7-amino-benzimidazol wurden mit 30 cm³ Thionylchlorid versetzt und solange am Rückfluß gekocht, bis aus der anfangs klaren Lösung das Hydrochlorid des 1-(β -Chloräthyl)-7-aminobenzimidazols auskristallisierte. Nach Abkühlen wurde mit 50 cm³ Benzol verdünnt, über eine Fritte abgesaugt, das Rohprodukt (4,4 g) in 20 cm³ Wasser gelöst, mit Kohle geschüttelt und filtriert. Das farblose, eisgekühlte Filtrat wurde mit dem gleichen Volumen ebenfalls eiskalter 20proz. Natronlauge versetzt, der langsam kristallisierende, schneeweiße Niederschlag abgesaugt und auf Ton getrocknet.

Die Substanz war leicht löslich in Aceton, Chloroform, Essigester und Methanol, löslich in Äther, Benzol und Wasser. Nach Umlösen aus Äther: Schmp. 90–100°C. Ausbeute: 2,67 (74% d. Th.).

Schmelzpunkt und Analyse weisen auf einen Kristallwassergehalt von 1 Mol H₂O/Mol Substanz hin.

$C_9H_{10}N_3Cl \cdot H_2O$ (213,7) ber.: C 50,59; H 5,66;
gef.: C 50,54; H 5,12.

Pikrat aus Alkohol, Schmp. 243–252°C.

Analyse:

$C_9H_{10}N_3Cl \cdot C_6H_5N_3O_7$ (424,8) ber.: C 42,41; H 3,08;
gef.: C 42,44; H 3,16.

Bei der Wasserbestimmung tritt intramolekulare Reaktion zu Piperazino-(hi)-benzimidazol ein (Schmp. 163–165°C).

1-(β -Chloräthyl)-benzimidazol-7-diazoäthylxanthogenat

Zu der eisgekühlten Lösung von 1 g 1-(β -Chloräthyl)-7-amino-benzimidazol in 10 cm³ verdünnter Schwefelsäure (1:4) wurden 0,35 g Natriumnitrit in 3 cm³ Wasser zugegeben. Überschuß an Nitrit wurde durch Prüfung mit Kaliumjodid-Stärke-Papier kontrolliert und die Diazoniumsulfatlösung in eine vorbereitete gekühlte Lösung von 3 g Kaliumäthylxanthogenat in 50 cm³ Wasser gegossen. Der in gelben Flocken ausfallende Diazoxanthogensäureester wurde zur weiteren Reaktion nicht isoliert.

$C_{12}H_{13}N_4OS_2Cl$ (328,9).

1-(β -Chloräthyl)-benzimidazol-7-äthylxanthogensäureester

Der in verdünnt schwefelsaurer Lösung befindliche Diazoxanthogensäureester des 1-(β -Chloräthyl)-benzimidazols wurde auf dem Wasserbad langsam bis auf 70°C erwärmt, wobei er unter Stickstoffabspaltung in den 7-Xanthogensäureester des 1-(β -Chloräthyl)-benzimidazols überging, der sich als rotes Öl abschied (Dichte < 1).

Es löste sich in Alkohol, Essigester und Benzol und gab eine positive Elementarprobe auf Chlor.

Mit Essigester ausgeschüttelt, betrug die Ausbeute: 1,1 g (78% d. Th.).

$C_{12}H_{13}N_2OS_2Cl$ (300,8).

1-(β -Chloräthyl)-7-mercapto-benzimidazol XXI

0,92 g 1-(β -Chloräthyl)-benzimidazol-7-äthylxanthogensäureester wurden in der Kälte mit einer Lösung von 9 g KOH in 60 cm³ Wasser und 90 cm³ Alkohol versetzt, die rot gefärbte Lösung von dem anorganischen Niederschlag abgesaugt und 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluß gekocht. Man destillierte 90 cm³ Alkohol ab, schüttelte nach Abkühlen zur Entfernung von noch nicht verseiftem Ester und weiterem Reaktionsprodukt zweimal mit Benzol aus und fällte aus der wäßrig-alkalischen Lösung mit verdünnter Salzsäure bei pH 7–8 das mikrokristalline gelbe 1-(β -Chloräthyl)-7-mercapto-benzimidazol. Es war in verdünnter Salzsäure (pH 3) löslich und mit Natriumbicarbonatlösung wieder fällbar.

Löslich in Alkohol. Ausbeute: 0,3 g (47% d. Th.).

C₉H₉N₂SCl (212,7).

Thiamorpholino-(hi)-benzimidazol XXII

Methode a) Man löste 0,3 g 1-(β -Chloräthyl)-7-mercapto-benzimidazol in 20 cm³ verdünnter Kalilauge, gab eine Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 30 cm³ Alkohol hinzu und kochte auf dem Wasserbad 5 Stunden am Rückfluß. Es wurden 30 cm³ Alkohol abdestilliert und die wäßrige Lösung nach dem Abkühlen zweimal mit je 20 cm³ Benzol ausgeschüttelt. Die mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete gelbe benzolische Lösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der gelbe kristalline Rückstand (0,13 g = 52% d. Th.) einmal aus Wasser umkristallisiert.

Schmp. 177–122°C, löslich in Alkohol, Essigester, Chloroform und Benzol.

Methode b) Die schwefelsaure Reaktionslösung des 1-(β -Chloräthyl)-benzimidazol-7-äthylxanthogensäureesters, auf der dieser sich in Form öligler Tropfen abgeschieden hatte, wurde mit 90 cm³ Alkohol versetzt. Aus der homogenen Lösung fiel bei Zugabe von 9 g festem Kaliumhydroxyd ein fast farbloser Niederschlag aus. Lösung plus Niederschlag wurden 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt, der farblose Niederschlag abgesaugt und vom Filtrat der Alkohol abdestilliert. Die wäßrig-alkalische Lösung schüttelte man zweimal mit je 50 cm³ Benzol aus, trocknete mit wasserfreiem Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Der gelbe Rückstand (Schmp. 115°C) kristallisierte nach längerem Stehen.

Ausbeute: 0,46 g (56% d. Th.).

Zweimal aus Wasser umkristallisiert, schmolzen die nur einen schwachen Thioäthergeruch zeigenden hellgelben Kristalle bei 122,5–124,5°C.

Analyse:

C₉H₈N₂S (176,2) ber.: C 61,33; H 4,58;
gef.: C 61,30; H 4,82.

6-Amino-1,2,3,4-Tetrahydrobenzodiazepin-(1,4) XIX

6,0 g (0,025 Mol) 2,6-Diamino-N(β -hydroxypropyl)-anilindihydrochlorid wurden in 42 cm³ Bromwasserstoffsäure der Dichte 1,78/15°C suspendiert und 5,5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach 15 Minuten war eine klare Lösung entstanden, deren gelbe Farbe sich im Verlauf der Reaktion über rot nach grün veränderte.

Die gekühlte Lösung lieferte nach mehrstündigem Stehen 6,0 g des Dihydrobromids. Die Ausbeute ließ sich durch Zusatz von 50 cm³ Äther zur Mutterlauge um 1,2 g erhöhen.

Ausbeute: 7,2 g (89% d. Th.).

Die freie Base war ein farbloses, leicht oxydables Öl. Zur Analyse wurde die Base in wenig Isopropanol gelöst, das Hydrochlorid mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure ausgefällt und aus Isopropanol-Salzsäure umkristallisiert. Schmp. des Dihydrochlorids: 231–237 °C, farblose Nadeln.

Analyse:

$C_9H_{13}N_3 \cdot 2 HCl$ (236,2) ber.: C 45,77; H 6,40;
gef.: C 45,61; H 6,61.

Hexahydro-1,4-diazepino-(hi)-benzimidazol XX

Die Lösung von 7,2 g (0,022 Mol) 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydrobenzidiazepin-(1,4)-dihydrobromid in 15 cm³ 85proz. Ameisensäure wurde 90 Minuten am Rückfluß gekocht, die grün gefärbte Lösung auf –10 °C gekühlt und unter Rühren mit verdünnter Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Das sich abscheidende grüne Öl wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses mit Kohle geklärt und mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Chloroforms blieb ein rötliches Öl zurück, das mit 15 cm³ halbkonzentrierter Salzsäure 1 Stunde am Rückfluß erhitzt wurde. Nach Abkühlen wurde die Base mit verdünnter Kalilauge gefällt, abgesaugt und der Niederschlag zur Entfernung von den Verunreinigungen mit Äther in einer Soxhlet Apparatur extrahiert. Farblose Nadeln.

Ausbeute: 2,25 g (59% d. Th.) vom Schmp. 129–132 °C.

Analyse:

$C_{10}H_{11}N_3$ (173,2) ber.: C 69,34; H 6,40;
gef.: C 69,55; H 6,36.

Die hier angeführten Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroschmelzpunkt-Heiztischmikroskop nach „Boetius“ bestimmt und sind korrigiert.

Die Mikroelementaranalysen wurden in unserem Zentrallabor für Elementaranalyse unter der Leitung von Fr. F. KNOBLOCH † ausgeführt, wofür wir herzlichst danken.

Berlin-Buch, Institut für Pharmakologie der DAW zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 22. Dezember 1966.