

Zur Bildung der Benzimidazolderivate aus o-Phenylendiamin und Hydroxy-dicarbonsäuren

Von

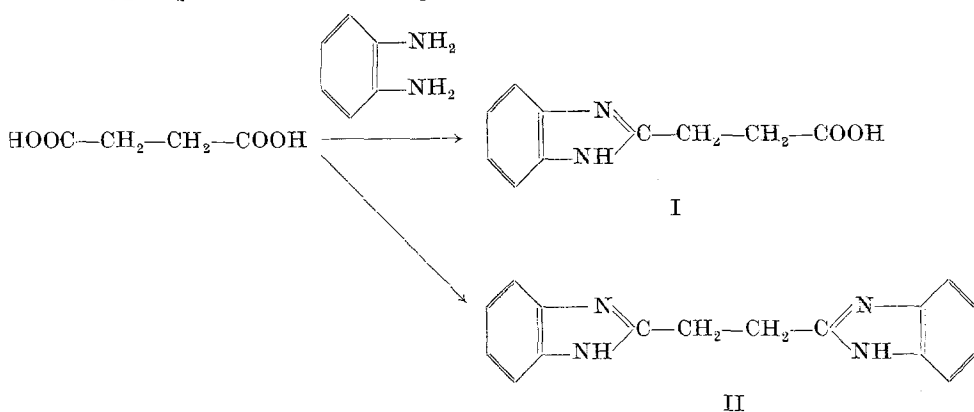
Jaroslav Staněk und Vojtěch Wollrab

Aus dem Institut für Organische Chemie der Karls-Universität, Prag

(Eingegangen am 16. September 1960)

Bei der Kondensation der Weinsäure und Schleimsäure mit o-Phenylendiamin kann man neben den bekannten Bisbenzimidazolylderivaten auch die bisher nicht beschriebenen Monobenzimidazolylderivate in guter Ausbeute bekommen.

Die Kondensation von verschiedenen Carbonsäuren mit o-Phenylendiamin und seinen Derivaten führt zu einer großen Gruppe der Benzimidazolderivate¹. Die Kondensation wird gewöhnlich in der Lösung einer starken anorganischen Säure, meistens Salzsäure, oder in letzter Zeit Polyphosphorsäuren^{2,3}, durchgeführt.



¹ J. B. Wright, Chem. Rev. **48**, 397 (1951).

² D. W. Hein, R. J. Alheim und J. J. Leavitt, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 427 (1957).

³ L. Li-Yen Wang und M. M. Jouillé, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 5706 (1957).

Bei der Reaktion der organischen Dicarbonsäuren¹ kann man die Bildung von Substanzen zweier Typen erwarten, wie z. B. an der Bernsteinsäure beschrieben wurde⁴⁻⁷.

Die Trennung der beiden Substanzen ist infolge der verschiedenen chemischen Eigenschaften nicht mit Schwierigkeiten verbunden. Es ist sehr interessant, daß im Falle der leicht zugänglichen Hydroxy-dicarbonsäuren nur Derivate des zweiten Typus isoliert waren, z. B. im Falle der L-Weinsäure^{3, 8} und der Schleimsäure⁹. Da keiner der Autoren^{3, 8, 9} eine Bildung von Substanzen des ersten Typus beobachtet hatte, haben wir dieser Frage einige Aufmerksamkeit gewidmet, insbesondere deshalb, weil die beiden aus der Weinsäure hergestellten Derivate als leicht zugängliche Mittel zum Aufspalten von Racematen betrachtet werden können.

Beim näheren Studium der beschriebenen Kondensation der Bernsteinsäure mit o-Phenylendiamin in Salzsäure wurde gefunden, daß

1. für die Trennung der beiden entstehenden Substanzen Ammoniak besser anwendbar ist, als das beschriebene Natriumhydroxyd⁴; die Niederschläge kann man ohne Schwierigkeiten absaugen, wogegen im Falle der Alkalisierung mittels NaOH harzartige Substanzen Filtrationen aller Art komplizieren,

2. die Konzentration der Salzsäure eine entscheidende Rolle spielt. Mit 4 n Salzsäure entstehen die Substanzen I und II in einer Ausb. von 26,2 bzw. 24% (Lit. 28%^{4, 5}), wogegen in 5 n Salzsäure die beiden Substanzen in Ausb. von 26,3% bzw. 33% dargestellt werden können.

Die Frage der Säurekonzentration wurde an der Kondensation der Weinsäure mit o-Phenylendiamin in Salzsäure verschiedener Konzentrationen näher verfolgt. Bei allen Versuchen wurde Weinsäure und o-Phenylendiamin im Molverhältnis 0,13:0,2 benützt; die Resultate sind ganz interessant:

Normalität der Salzsäure*	Ausbeute in %	
	Monoderivat Typus I	Bisderivat Typus II
1 n	0	0
2 n	0,8	3,1
3 n	7,9	9,2
4 n	34,3	30,1
5 n	33,9	40,2

* Versuche mit Salzsäuren höherer Konzentration sind in offenen Gefäßen nicht möglich.

⁴ M. A. Phillips, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 2398.

⁵ R. L. Shriner und R. W. Upson, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 2277 (1941).

⁶ Brit. Pat. 600 696, Chem. Abstr. **42**, 7342 (1948).

⁷ Schweiz. Pat. 251 643, Chem. Abstr. **44**, 667 (1950).

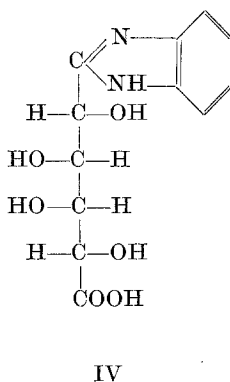
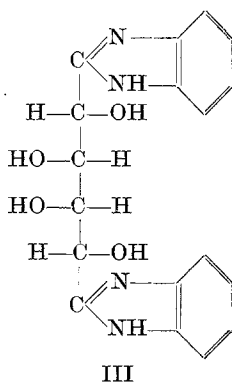
⁸ D. A. Rosenfeld, J. W. Pratt, N. K. Richtmyer und C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5907 (1951).

⁹ R. Lohmar, R. J. Dimler, S. Moore und K. P. Link, J. Biol. Chem. **143**, 551 (1942).

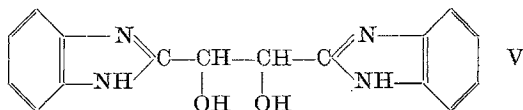
Aus der Reaktionsflüssigkeit wurde das Bisderivat mittels Ammoniak gefällt und aus dem Filtrat nach Neutralisation mit Essigsäure das Monoderivat gewonnen.

Bei der Kondensation der Schleimsäure mit o-Phenylendiamin soll in einer Mischung von konz. HCl und 80proz. Phosphorsäure bei Anwendung von Äthylenglykol nur das entsprechende Bisderivat⁹ entstehen (Ausbeute 90%⁹); bei unseren Versuchen wurde dieselbe Substanz in einer Ausb. von 78% erhalten. Die Benützung des Äthylenglykols als Lösungsmittel ist bei dieser Reaktion nicht unbedingt notwendig, da die Reaktion auch in der Suspension der nicht löslichen Schleimsäure erfolgt; doch ist es nicht gelungen, unter Anwendung einer Mischung von Salz- und Phosphorsäure das entsprechende Monoderivat zu bekommen.

Wurde die Reaktion wie im Falle der Weinsäure durch Erhitzen in 5 n HCl durchgeführt, wurden auch aus der Schleimsäure beide Derivate erhalten. Die Ausbeute an Bisderivat (III) wurde auf 52% herabgesetzt, daneben wurde aber unter diesen Umständen das entsprechende Monoderivat IV in einer Ausb. von 14,2% erhalten.

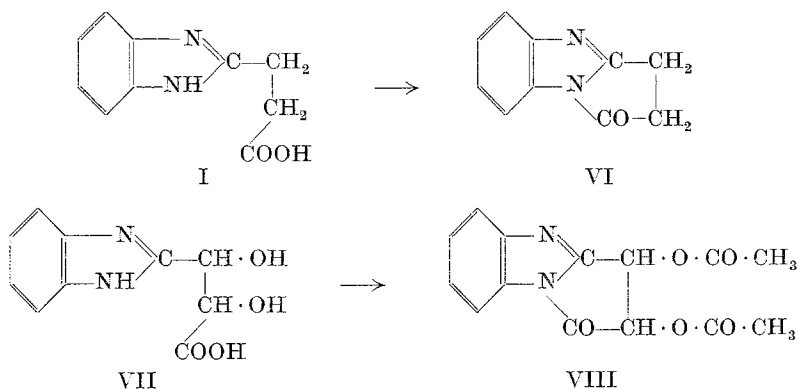


1,2-Bisbenzimidazolyläthan II kann man leicht mittels Acetanhydrid in das entsprechende N,N'-Diacetylderivat überführen. Aus dem 1,2-Bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan V kann man analog das entsprechende Tetraacetylderivat erhalten. Wegen der Unlöslichkeit der



Substanz II im Pyridin und Natriumhydroxyd ist es nicht gelungen, das N,N'-Dibenzoylderivat darzustellen. Die Benzoylierung der Substanz V führte ohne Schwierigkeiten zum Tetrabenzoylderivat; daneben wurde in kleiner Ausbeute ein Dibenzoylderivat unbekannter Struktur erhalten.

β -Benzimidazolylpropionsäure I wird durch Einwirkung von Acetanhydrid zu VI cyclisiert und analog verläuft auch die Einwirkung von Acetanhydrid auf die β -Benzimidazolyl- α,β -dihydroxypropionsäure VII unter Bildung des cyclisierten Diacetylderivates VIII.



Experimenteller Teil

Kondensation der Bernsteinsäure mit o-Phenylendiamin

Eine Lösung von 100 g o-Phenylendiamin und 80 g Bernsteinsäure in 250 ml 4n HCl wurde 3 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad auf $135^\circ \pm 5^\circ$ erhitzt. Die dunkelblaue Flüssigkeit wurde nach dem Erkalten mit Ammoniak alkalisiert und der Niederschlag (Bisbenzimidazolyläthan, II) abgesaugt. Die Substanz wurde durch Auflösen in Salzsäure, Klärung der Lösung mittels Carboraffin und Alkalisierung mit Ammoniak gereinigt. Nach der Kristallisation aus Dioxan farblose Kristalle, Schmp. 336° (Zers.); (Lit.: über 300° ⁴, 325 — 330° ⁵). Ausb. 43 g (24,2%, Lit. 28%⁵).

$C_{16}H_{14}N_4$ (262,3). Ber. C 73,26, H 5,38, N 21,36.
Gef. C 73,19, H 5,30, N 21,26.

Durch Kristallisation aus Salzsäure wurde das Hydrochlorid der Substanz II, Schmp. 345° (Zers., Lit. 312 — 315° ⁵) erhalten.

Aus den alkalisierten Mutterlaugen nach dem Absaugen der obenerwähnten Substanz II wurde nach Entfärben, Abdampfen und Neutralisation mit Essigsäure die β -Benzimidazolylpropionsäure I erhalten. Farblose Kristalle Schmp. 227° (Zers., Lit. 224° ⁴); Ausb. 35 g (26,2%).

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190,2). Ber. C 61,83, H 5,19, N 14,44.
Gef. C 61,97, H 5,24, N 14,73.

Das Hydrochlorid der Substanz I, Schmp. 242° (Zers.) wurde beim Auflösen der Substanz in konz. Salzsäure erhalten.

Eine ähnliche Durchführung der Reaktion in 5n HCl führte zu einer Erhöhung der Ausbeute an Bisbenzimidazolyläthan auf 33%.

Kondensation der Weinsäure mit o-Phenylendiamin

Je 80 g $\alpha(+)$ -Weinsäure und o-Phenylendiamin wurden in 200 ml 5n HCl 3 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad auf $135 \pm 5^\circ$ erhitzt. Nach dem Alkali-

sieren mit NH_3 wurde Bisbenzimidazolyldihydroxyäthan V, Schmp. 245° (Zers.) in einer Ausb. von 62,8 g (40,2%) erhalten; (Lit. Schmp. 245° ³, 260° ⁸; 44%³, 50%⁸).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (294,3). Ber. C 65,29, H 4,79, N 19,04.

Gef. C 65,16, H 4,72, N 19,17.

$[\alpha]_{\text{D}} + 24,5^\circ \pm 1^\circ$ (MeOH, $c = 1$); $+ 206^\circ \pm 2^\circ$ (n HCl, $c = 1$); Lit.⁸ $[\alpha]_{\text{D}} + 212^\circ$ (n HCl, $c = 0,8$).

Aus der alkalisierten Mutterlauge wurde nach der Neutralisation mit Essigsäure β -Benzimidazolyl- α,β -dihydroxypropionsäure VII, Schmp. 98° (Zers.) in einer Ausb. von 34,4 g (33,9%) erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (222,2). Ber. C 54,05, H 4,54, N 12,61.

Gef. C 53,96, H 4,48, N 12,68.

$[\alpha]_{\text{D}} + 91,6^\circ \pm 2^\circ$ (H_2O , $c = 0,5$).

Das *Hydrochlorid* der β -Benzimidazolyl- α,β -dihydroxypropionsäure, Schmp. 108° (Zers.), wurde nach dem Auflösen der Substanz VII in konz. HCl erhalten.

Kondensation der Schleimsäure mit o-Phenylendiamin

Eine Lösung von 50 g o-Phenylendiamin in 250 ml 5 n HCl wurde nach Zugabe von 50 g Schleimsäure 3 Stdn. im Ölbad auf $135^\circ \pm 5^\circ$ erhitzt. Die Suspension der nicht gelösten Schleimsäure hatte sich während des Erhitzens nicht geklärt und wurde nach und nach in das unlösliche Reaktionsprodukt umgewandelt.

Nach der Reaktionsbeendigung wurde das Reaktionsgemisch mit NH_3 alkalisch gemacht und die unlösliche Substanz abgesaugt. Sie wurde in konz. HCl gelöst, mit NH_3 wieder gefällt, nach dem Trocknen mit Äthylenglykol ausgekocht und mit Aceton gewaschen. Die so gewonnene Substanz III, Schmp. 285° (Zers.), Ausb. 40 g (47,4%), ist mit dem beschriebenen Produkt⁹ identisch.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ (354,4). Ber. C 61,00, H 5,12, N 15,81.

Gef. C 61,12, H 5,04, N 15,90.

Aus den ammoniakalischen Mutterlaugen wurde nach der Neutralisation mit Essigsäure δ -Benzimidazolyl- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tetrahydroxy-D,L-gala-valeriansäure IV, Schmp. 186° (Zers.) in einer Ausb. von 10 g (14,2%) erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (282,3). Ber. C 51,05, H 4,99, N 9,92.

Gef. C 50,97, H 4,88, N 9,84.

N,N'-Diacetyl-bisbenzimidazolyläthan

Eine Lösung von 3 g 1,2-Bisbenzimidazolyläthan II in 100 ml Acetanhydrid wurde im Ölbad zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit schied sich das unlösliche Reaktionsprodukt, das nach dem Erkalten abgesaugt wurde, aus. Nach dem Auswaschen mit Aceton wurde die Substanz aus Äthanol kristallisiert, Zers. 300° .

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (346,4). Ber. C 69,34, H 5,24, N 16,18.

Gef. C 69,19, H 5,20, N 16,39.

N,N'-Diacetyl-di-O-acetyl-1,2-bisbenzimidazolyl- -1,2-dihydroxyäthan

Eine Lösung von 2 g 1,2-Bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan V in 50 ml Acetanhydrid wurde 3 Min. auf 90° erhitzt. Nachdem das Acetanhydrid im

Vak. abgedampft wurde, erhielten wir durch Anreiben des Rückstandes mit Aceton 1,2 g der erwünschten Substanz; nach Kristallisation aus Äthanol Schmp. 225—226° (Zers.).

$C_{24}H_{22}N_4O_6$ (462,4). Ber. C 62,33, H 4,79, N 12,12, $-\text{COCH}_3$ 37,23.
Gef. C 62,37, H 4,84, N 12,29, $-\text{COCH}_3$ 37,09.

Tetrabenzoyl-1,2-bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan

Eine Lösung von 2 g 1,2-Bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthan in 50 ml 10proz. NaOH wurde mit 5,2 g Benzoylchlorid vermischt. Nach 12 Std. wurde der unlösliche Niederschlag abgesaugt, mehrmals mit Wasser ausgekocht und dann aus Aceton kristallisiert. Schmp. 186° (Zers.).

$C_{44}H_{30}N_4O_6$ (710,7). Ber. C 74,35, H 4,26, N 7,88.
Gef. C 74,42, H 4,21, N 8,01.

$[\alpha]_D + 39,8^\circ \pm 1^\circ$ (MeOH, $c = 0,88$).

Aus den Mutterlaugen wurden gelbe Kristalle vom Schmp. 212° (Zers.), die nach der Analyse einem Dibenzoylderivat des 1,2-Bisbenzimidazolyl-1,2-dihydroxyäthans entsprechen, gewonnen.

$C_{30}H_{22}N_4O_4$ (502,5). Ber. C 71,70, H 4,41, N 11,15.
Gef. C 71,52, H 4,36, N 11,32.

Cyclisation der β -Benzimidazolylpropionsäure

Eine Lösung von 2 g β -Benzimidazolylpropionsäure I in 50 ml Acetanhydrid wurde 30 Min. im Ölbad auf 130° erhitzt. Die klare Lösung wurde im Vak. vom Acetanhydrid befreit und die zurückgebliebene Substanz mit Aceton vermischt. Die ausgeschiedenen hellbraunen Kristalle wurden aus Wasser mehrmals umkristallisiert, wonach sie in schneeweißer Form gewonnen wurden. Schmp. 172° (Zers.).

$C_{10}H_8N_2O$ (172,2). Ber. C 69,74, H 4,68, N 16,74.
Gef. C 69,68, H 4,59, N 16,95.

Nach der Analyse entspricht die Substanz der Struktur VI.

Cyclisation der β -Benzimidazolyl- α,β -dihydroxypropionsäure

7 g der obenerwähnten Substanz wurden durch Erhitzen mit 100 ml Acetanhydrid auf 95—100° in 30 Min. in Lösung gebracht. Nachdem der Überschuß an Acetanhydrid im Vak. abgedampft worden war, wurde der Rückstand in Äther gelöst und aus der Lösung in farblosen Kristallen vom Schmp. 121—122° (Zers.) wiedergewonnen.

$C_{14}H_{12}N_2O_3$ (288,3). Ber. C 58,32, H 4,20, N 9,72, $-\text{COCH}_3$ 29,86.
Gef. C 58,21, H 4,33, N 9,98, $-\text{COCH}_3$ 30,01.

$[\alpha]_D + 49,0^\circ \pm 1^\circ$ (MeOH, $c = 0,5$).

Die meisten Analysen wurden in der analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Karls-Universität (Leiter Assist. Dr. M. Paleček) von Frau O. Jelínková durchgeführt.