

Über die Synthese von Bis-4-azabenzimidazolen

Von

G. R. Revankar und S. Siddappa

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, S. India

(Eingegangen am 23. November 1963)

Es wird über die Darstellung einer Anzahl neuer Bis-4-azabenzimidazole berichtet. Als verbindende Kette zwischen den beiden 4-Azabenzimidazol-Gruppierungen dienten einfache wie hydroxylierte Alkane, auch ungesättigte (Äthylen-), Aryl- und heterocyclische (Pyridin-)Ketten. Polyphosphorsäure erwies sich als ein allgemein anwendbares, hochwirksames und bequemes Reaktionsmedium für die Darstellung der Bis-4-benzimidazole.

Ersetzt man in der Purinmolekel eine CH-Gruppe des Ringsystems durch ein isosteres N-Atom oder tauscht man umgekehrt ein N-Atom des Ringsystems durch eine CH-Gruppe aus, so erhält man Analoge der natürlich vorkommenden Purinbasen, die unter Umständen wichtige biologische Eigenschaften aufweisen könnten. So sind verschiedene Purinanalogue des ersten Typs schon früher dargestellt worden¹⁻³. Sie sollen das Wachstum von Mikroorganismen wie *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* unterbinden. Über die Synthese einiger Purinanalogue des zweiten Typs, die man als Deazapurine oder Azabenzimidazole betrachten kann — beide stehen strukturell in Beziehung zu den Benzimidazolen und Purinen —, wurde vor kurzem⁴ berichtet.

Verschiedene interessante biologische Ergebnisse sind über Benzimidazolderivate auf dem Gebiet der bakteriologischen Wachstumsinhibi-

¹ D. W. Woolley, E. Shaw, N. Smith und E. A. Singer, *J. Biol. Chem.* **189**, 401 (1951); *Chem. Abstr.* **45**, 5764 (1951).

² R. O. Roblin, J. O. Lampen, J. P. English, Q. P. Cole und J. R. Vaughan, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 290 (1945).

³ G. W. Kidder und V. C. Dewey, *J. Biol. Chem.* **179**, 181 (1949).

⁴ D. G. Markees und G. W. Kidder, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4130 (1956).

toren⁵ und der thyreoidalen Überfunktion⁶ veröffentlicht worden. Japanische Forscher⁷ stellten kürzlich einen Antitumor-Effekt einiger Bis-benzimidazole gegen *Ehrlich*-Ascites-Tumor (Solid type *E.A.T.*) fest. Andere, in jüngster Zeit von *Taffs* und Mitarbeitern⁸ sowie *Wang* und *Joullié*⁹ synthetisierte Bis-benzimidazole zeigten bei einer orientierenden Prüfung gegen mutierende Mikroorganismen ebenfalls eine gewisse physiologische Aktivität.

Die Darstellung von Bis-4-azabenzimidazolen ist u. W. bis jetzt noch nicht in der Literatur beschrieben worden. So erschien es uns von Interesse, derartige Bis-4-azabenzimidazole, bei denen also die zwei 4-Azabenzimidazolkerne entweder direkt oder über ein oder mehrere dazwischen geschaltete Atome an ihrer 2-Stellung verbunden sind, zu synthetisieren. Ein solches System kann man nicht nur durch einen Wechsel hinsichtlich der Art und der Anzahl der verbindenden Atome modifizieren, sondern auch, indem man verschiedene Substituenten in die 4-Azabenzimidazolylgruppen einführt.

Zunächst haben wir versucht, die für die Darstellung der einfachen Benzimidazole und der Bis-benzimidazole beschriebene Methode^{10, 11} auch für die Synthese der Bis-4-benzimidazole zu übernehmen. Doch ergab die Kondensation von 2,3-Diaminopyridin mit verschiedenen zweibasigen Säuren, die wir in einem molaren Verhältnis von 2:1 einsetzten, nur entmutigend niedrige Ausbeuten an Kondensationsprodukten.

Polyphosphorsäure hat in den letzten Jahren wegen ihrer vielseitigen Anwendbarkeit als bemerkenswert wirksames Kondensationsmittel weitestgehendes Interesse gefunden, besonders bei intra- und intermolekularen Kondensationen. In unserer vorliegenden Arbeit haben wir die von *Hein* und Mitarbeitern¹² kürzlich für die Darstellung einfacher Benzimidazole angegebene Polyphosphorsäure-Kondensationsmethode übernommen. Auch wir fanden, daß Polyphosphorsäure ein sehr wirksames, bequemes und allgemein verwendbares Reaktionsmedium ist und die intermolekulare Kondensation zwischen 2,3-Diaminopyridin und Dicarbon-

⁵ *D. W. Woolley*, *J. Biol. Chem.* **152**, 225 (1944); *Chem. Abstr.* **38**, 2121 (1944).

⁶ *W. G. Bywater*, *D. A. McGinty* und *N. D. Jenesel*, *Chem. Abstr.* **40**, 1595 (1946).

⁷ *T. Momai*, *H. Higurashi*, *M. Abe* und *D. Mizuno*, *Chem. Abstr.* **52**, 11822 (1958).

⁸ *K. H. Taffs*, *L. V. Prosser*, *F. B. Wigton* und *M. M. Joullié*, *J. Org. Chem.* **26**, 462 (1961).

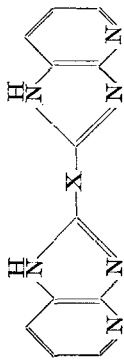
⁹ *L. L. Wang* und *M. M. Joullié*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5706 (1957).

¹⁰ *M. A. Phillips*, *J. Chem. Soc. [London]* **1928**, 2393.

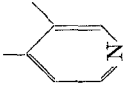
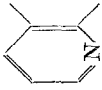
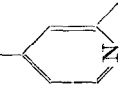
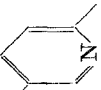
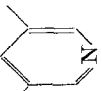
¹¹ *R. L. Shriner* und *R. W. Upson*, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 2277 (1941).

¹² *D. W. Hein*, *R. J. Alheim* und *J. J. Leavitt*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 427 (1957).

Tabelle 1. Bis-4-azabenzimidazols



Nr.	-X-	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C	Formel	MG		% C		% H		% N	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
1.	-CH ₂ -	60,0	> 325	C ₁₃ H ₁₀ N ₆	250,0	63,00	62,40	63,00	4,00	3,90	33,60	33,40
2.	-(CH ₂) ₂ -	64,5	> 325	C ₁₄ H ₁₂ N ₆	264,0	63,96	63,63	63,96	4,54	4,84	31,82	31,30
3.	-(CH ₂) ₃ -	56,0	290—291	C ₁₅ H ₁₄ N ₆	278,0	65,07	64,76	65,07	5,03	5,36	30,22	30,04
4.	-(CH ₂) ₄ -	58,5	295—296	C ₁₆ H ₁₆ N ₆	292,0	66,09	65,75	66,09	5,47	5,60	28,77	28,52
5.	-(CH ₂) ₅ -	65,0	277—278	C ₁₇ H ₁₈ N ₆	306,0	66,88	66,67	66,88	5,88	6,24	27,46	27,16
6.	-(CH ₂) ₆ -	63,7	281—282	C ₁₈ H ₂₀ N ₆	320,0	67,90	67,51	67,90	6,25	6,58	26,25	26,12
7.	-(CH ₂) ₇ -	69,0	238—239	C ₁₉ H ₂₂ N ₆	334,0	68,05	68,26	68,05	6,58	6,33	25,16	25,12
8.	-CH=CH-	32,0	> 335	C ₁₄ H ₁₀ N ₆	262,0	64,80	64,12	64,80	3,81	3,42	32,06	31,58
9.	-(CHOH) ₂ -	41,0	327—328	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₂	296,0	56,37	56,75	56,37	4,05	3,74	28,38	28,13
10.	-(CHOH) ₂ -	36,0	291—292	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₄	356,0	53,94	53,94	53,58	4,49	4,08	23,60	23,34
11.		58,0	> 325	C ₁₈ H ₁₂ N ₆	312,0	68,97	69,23	68,97	3,84	4,11	26,93	26,57
12.		39,0	schmilzt nicht	C ₁₈ H ₁₈ N ₆	318,0	67,81	67,94	67,81	5,66	5,98	26,42	26,83
13.		62,0	> 325	C ₁₇ H ₁₁ N ₇	313,0	65,06	65,18	65,06	3,51	3,80	31,31	31,38

Nr.	-X-	Ausb., % d. Th.	Schmp. °C	Formel	MG	% C		% H		% N	
						ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
14.		68,0	316—317	$C_{17}H_{11}N_7$	313,0	65,18	65,60	3,51	3,71	31,31	31,11
15.		52,0	297—298	$C_{17}H_{11}N_7$	313,0					31,31	31,33
16.		28,0	> 325	$C_{17}H_{11}N_7$	313,0					31,31	30,98
17.		22,0	> 325	$C_{17}H_{11}N_7$	313,0					31,31	31,56
18.		16,0	> 325	$C_{17}H_{11}N_7$	313,0					31,31	30,64

säuren zu den gewünschten Bis-4-azabenzimidazolen in zufriedenstellender Weise bewirkt. Recht gute Ausbeuten an den gewünschten Kondensationsprodukten erhielten wir bei Temperaturen von 150—160°, ohne erhöhte Drucke anwenden zu müssen^{13, 14}.

Das Kondensationsprodukt des 2,3-Diaminopyridins mit aromatischen oder Pyridindicarbonsäuren, das sich aus der Reaktionsmischung nach Zersetzung durch Eiswasser abscheidet, behandelten wir mit heißer wäßriger Ammoniaklösung, um die sich ebenfalls bildende 4-Azabenzimidazolylcarbonsäure zu entfernen.

Die Polymethylen-bis-4-azabenzimidazole sind dagegen in saurer Lösung sehr löslich und fielen infolgedessen nach der Zersetzung des Reaktionsgemisches mit Eiswasser nicht aus. Wir haben sie daher durch Neutralisieren der verdünnten Reaktionsmischung mit wäßrigem Ammoniak ausgefällt. Um analytisch reine Proben zu erhalten, mußten wir die rohen Bis-4-azabenzimidazole 4- bis 5mal aus Alkohol umkristallisieren.

Die Kondensation von zwei Molen 2,3-Diaminopyridin und einem Mol Malonsäure mit Polyphosphorsäure als Kondensationsmittel lieferte als einziges Produkt Bis-4-azabenzimidazolylmethan. Die Bildung von 2,3-Diaminopyridinmalonamid, wie sie bei den Benzimidazolen¹⁵ beobachtet worden ist, haben wir nicht feststellen können. Durch Einsetzen der polybasigen Säuren von der Bernsteinsäure bis zur Azelainsäure haben wir alle Polymethylen-bis-4-azabenzimidazole vom 1,2-Bis-(4-azabenzimidazolyl)-äthan bis zum 1,7-Bis-(4-azabenzimidazolyl)-heptan synthetisiert. Ferner haben wir die Natur der verbindenden Kette dadurch variiert, daß wir anstelle der einfachen Polymethylenkette durch Anwendung von ungesättigten oder hydroxylierten Säuren, von 1,2-Cyclohexan-, 1,2-Benzol- und Pyridin-dicarbonsäuren die entsprechenden ungesättigten, hydroxylierten, aromatischen, cyclischen oder heterocyclischen Einheiten einführten.

Die verschiedenen Bis-4-azabenzimidazole, die wir im Verlaufe unserer Arbeit synthetisiert haben, sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Bis-4-azabenzimidazole

a) Polymethylen-bis-4-azabenzimidazole

2,3-Diaminopyridin (0,01 Mol) und die aliphatische Dicarbonsäure (0,005 Mol) werden innig vermischt in frisch bereitete Polyphosphorsäure

¹³ B. A. Porai-Koshits und M. M. Antoshul'skaya, Chem. Abstr. **38**, 1234 (1944).

¹⁴ B. A. Porai-Koshits, O. F. Ginzburg und L. S. Efros, Chem. Abstr. **42**, 5903 (1948).

¹⁵ R. L. Shriner und P. G. Boermans, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1810 (1944).

(10 ml), die auf 100° erhitzt worden war, gegossen. Die Reaktionsmischung wird dann gekühlt, mit eiskaltem Wasser (100 ml) verdünnt und über Nacht stehen gelassen. Die stark gekühlte Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat mit wäßriger Ammoniaklösung neutralisiert. Das sich abscheidende Polymethylen-bis-4-azabenzimidazol wird abgesaugt, mit eiskaltem Wasser nachgewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde nach drei- bis viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol in analytisch reiner Form erhalten.

b) *Bis-4-azabenzimidazolyl-benzol und -pyridin*

2,3-Diaminopyridine (0,01 Mol) wurde gut mit der aromatischen oder Pyridin-dicarbonsäure (0,005 Mol) vermischt und das Gemisch in 10 ml Polyphosphorsäure, die auf 100° vorgewärmt worden war, gegossen. Das Reaktionsgemisch wird dann 8—10 Stdn. bei 150—160° gerührt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches und Verdünnen mit 100 ml Eiswasser läßt man noch einige Zeit stehen. Das sich abscheidende Kondensationsprodukt wird abgetrennt und mit heißer verd. Ammoniaklösung behandelt, um alle Spuren von 4-Azabenzimidazolylcarbonsäure zu entfernen. Das gereinigte Material wird abgesaugt, gründlich mit kaltem Wasser gewaschen und mehrmals aus Äthylalkohol umkristallisiert, um reines Bis-4-azabenzimidazol zu erhalten.

Die folgenden zweibasigen Säuren wurden eingesetzt:

Malon-, Bernstein-, Glutar-, Adipin-, Pimelin-, Kork-, Azelain-, Fumar-, Wein-, Mucon-, Phthal-, 1,2-Cyclohexan-dicarbon-, 2,3- 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Pyridin-dicarbonsäure.

Unser Dank gilt Herrn Shri. V. A. Desai für die Durchführung der Mikroanalysen sowie dem Ministerium für Erziehung (Government of India) für die Gewährung einer Research Training Scholarship an den einen von uns (G. R. R.).