

Synthese von Hydroxybenzylbenzimidazolen

(Über Benzimidazole, 3. Mitt.)

Von

(Miss) **K. H. Sinnur, G. R. Revankar und S. Siddappa**

Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, South India

(Eingegangen am 18. August 1965)

Eine Reihe von Hydroxybenzylbenzimidazolen wurde durch Kondensation verschiedener aromatischer o-Diamine mit Brommandelsäuren unter Verwendung von 6n-HCl als Kondensationsmittel hergestellt. Für die Substituenten in der Benzolhälfte wurden die Stellungen 4(7)-, 5(6)-, 5,6- oder 4,6(5,7)- gewählt; der Phenylrest der Hydroxybenzylhälfte trägt ein Bromatom in der o- oder p-Stellung. Die Darstellung der o-Brommandelsäure wird beschrieben.

A series of hydroxybenzylbenzimidazoles has been synthesized by condensing various aromatic o-diamines with bromomandelic acids using 6 N hydrochloric acid as condensing agent. o-Phenylene diamines to yield benzimidazoles substituted at positions 4(7)-, 5(6)- or 4,6(5,7)- were selected; the phenyl group of the hydroxybenzyl moiety carries a bromo substituent in the o- or p-position. The preparation of o-bromomandelic acid is described in some detail.

Auf den Gebieten der bakteriellen Wachstumsinhibitoren¹ und der thyreostatisch wirksamen Substanzen² sind von Benzimidazolderivaten sehr ermutigende Ergebnisse berichtet worden.

Tamm und seine Schule³⁻⁵ haben die virushemmende Wirksamkeit und die selektive Wirkung einiger Benzimidazolderivate, besonders der Halogen-

¹ D. W. Woolley, Chem. Abstr. **38**, 2121 (1944).

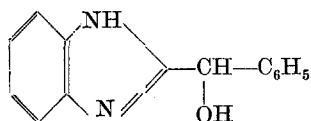
² W. G. Bywater, D. A. McGinty and N. D. Jenese, Chem. Abstr. **40**, 1595 (1946).

³ I. Tamm, K. Folkers and F. L. Horsfall, Chem. Abstr. **47**, 11327 (1953).

⁴ I. Tamm, K. Folkers, C. H. Shunk and F. L. Horsfall, Chem. Abstr. **48**, 13077 (1954).

⁵ I. Tamm, R. Bablanian, M. M. Nemes, C. H. Shunk, F. M. Robinson and K. Folkers, Chem. Abstr. **55**, 16657 (1961).

derivate, erschöpfend untersucht. Eine selektiv hemmende Wirkung wurde für das 2-(α -Hydroxybenzyl)-benzimidazol (I) beschrieben^{6, 7}. Diese vorläufigen Beobachtungen über die gegen Viren gerichtete Wirksamkeit sind nunmehr auch auf die Hemmung cytopathischer Effekte von Enteroviren im allgemeinen ausgedehnt worden; das Wirkungsspektrum von I gegenüber Viren wurde ermittelt^{5, 8}. Analoga des Hydroxybenzylbenzimidazols mit verschiedenen Substituenten wurden kürzlich in großer Zahl synthetisiert^{9, 10}.

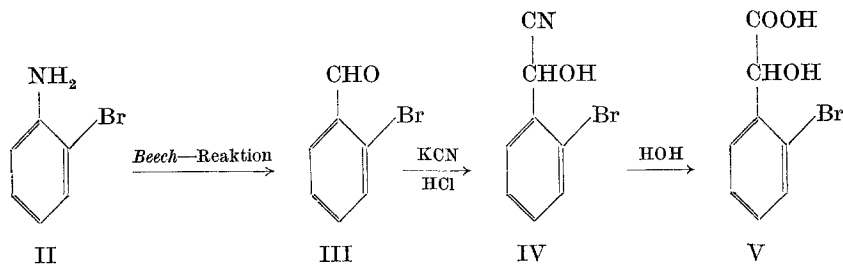


I

Da strukturelle Veränderungen an substituierten Benzimidazolen ausgeprägte Auswirkungen auf die physiologische Aktivität haben, erschien es von Interesse, verschiedene andere substituierte 2-(α -Hydroxybenzyl)-benzimidazole mit einem Bromsubstituenten in o- oder p-Stellung des Phenylrestes der Hydroxybenzylhälfte und weiteren Substituenten wie Chlor- und Bromatomen, Nitro-, Methoxy- und Methylgruppen in der Benzolhälfte des Benzimidazols zu synthetisieren.

Die Synthese aller Hydroxybenzylbenzimidazol-Analoga erfolgte durch Kondensation eines geeignet substituierten aromatischen o-Diamins mit einer passenden Brommandelsäure und 6n-HCl als Kondensationsmittel. Die Ausbeuten bei diesem Verfahren sind gut. Die verschiedenen, auf diese Weise dargestellten Hydroxybenzylbenzimidazole sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die bisher nicht beschriebene o-Brommandelsäure wurde auf dem folgenden Weg synthetisiert:



⁶ A. C. Hollinshead and P. K. Smith, Chem. Abstr. **52**, 14845 (1958).

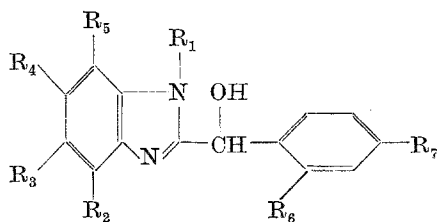
⁷ I. Tamm and M. M. Nemes, J. clin. Invest. **38**, 1047 (1959).

⁸ H. J. Eggers and I. Tamm, Chem. Abstr. **55**, 16658 (1961).

⁹ A. F. Wagner, P. E. Wittreich, A. Lusi and K. Folkers, J. org. Chem. **27**, 3236 (1962).

¹⁰ G. R. Revankar, S. B. Nerali and S. Siddappa, J. Karnatak Univ. **9**, 44 (1964).

Tabelle 1. Hydroxybenzylbenzimidazole



R ₁	R ₂	Substituenten					R ₇	Ausb. % d. Th.	Schmp., °C	Summenformel*
H	H	H	H	H	H	Br	—	155	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O	
		Monohydrochlorid						98	220 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O · HCl
H	Cl	H	H	H	H	Br	—	211	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₂ O	
		Monohydrochlorid						95	230	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₂ O · HCl
H	H	Cl	Cl	H	H	Br	—	218	C ₁₄ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O	
		Monohydrochlorid						92	235	C ₁₄ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O · HCl
H	H	Cl	H	Cl	H	Br	—	100—102	C ₁₄ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O	
		Monohydrochlorid						88	252 (Zers.)	C ₁₄ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O · HCl
H	Br	H	H	H	H	Br	—	194	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O	
		Monohydrochlorid						85	221—222	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O · HCl
H	H	Br	H	Br	H	Br	—	120	C ₁₄ H ₉ Br ₂ N ₃ O	
		Monohydrochlorid						78	256	C ₁₄ H ₉ Br ₂ N ₃ O · HCl
H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	—	193	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O	
		Monohydrochlorid						81	226—227 (Zers.)	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O · HCl
CH ₃	H	H	H	H	H	Br	—	188	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O	
		Monohydrochlorid						65	167	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O · HCl
H	H	OCH ₃	H	H	H	Br	—	93	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	
		Monohydrochlorid						54	199	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ · HCl
H	H	NO ₂	H	H	H	Br	—	112	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O ₃	
		Monohydrochlorid						62	218—220	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O ₃ · HCl
H	H	H	H	H	Br	H	79	188—189	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O	
H	Cl	H	H	H	Br	H	75	178	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₂ O	
H	H	Cl	Cl	H	Br	H	74	200	C ₁₄ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O	
H	H	Cl	H	Cl	Br	H	56	178	C ₁₄ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O	
H	Br	H	H	H	Br	H	63	95—96	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O	
H	H	Br	H	Br	Br	H	60	107	C ₁₄ H ₉ Br ₃ N ₂ O	
H	H	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	53	201	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O	
CH ₃	H	H	H	H	Br	H	63	181	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O	
H	H	OCH ₃	H	H	Br	H	42	138—139	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	
H	H	NO ₂	H	H	Br	H	75	220	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O ₃ · HCl	

* Von allen Basen und Hydrochloriden liegen N-Bestimmungen vor.

o-Bromanilin (II) führte man mit Hilfe der *Beech*-Reaktion¹¹ in o-Brombenzaldehyd (III) über, welcher mit Kaliumcyanid umgesetzt wurde.

¹¹ W. F. Beech, J. chem. Soc. [London] 1954, 1297.

Als Lösungsmittel diente hierbei Äther, welcher so viel HCl enthielt, daß das Cyanhydrin (IV) entstand. Die Isolierung von IV wurde nicht versucht, weil die Cyanhydrine im allgemeinen instabil sind. Die ätherische Lösung des Nitrils versetzte man daher mit der erforderlichen Menge konzentrierter HCl und erhitzte zur Hydrolyse des Nitrils zur gewünschten Säure (V) 5 Stunden zum Sieden.

Die für die Synthese einfacher, substituierter Benzimidazole bekannten Methoden^{12, 13} wurden auch bei der Synthese der Hydroxybenzylbenzimidazol-Analoga versucht. Unter diesen Bedingungen lieferte jedoch die Kondensation der substituierten aromatischen *o*-Diamine mit Brommandelsäure im molaren Verhältnis 1:1,5 entmutigend geringe Ausbeuten, welche uns veranlaßten, die Normalität der als Katalysator verwendeten Salzsäure und den Zeitfaktor zu verändern. Es konnte ermittelt werden, daß 6*n*-HCl ein sehr wirksames Milieu darstellt, welches die intermolekulare Kondensation zwischen dem *o*-Diamin und der Säure so günstig beeinflusst, daß Ausbeuten zwischen 80 und 98% erhalten werden. In der Regel reichten 5—8 Stunden bei 120—130° für die Kondensation aus. Das Benzimidazolderivat scheidet sich aus dem Reaktionsgemisch in Form seines Monohydrochlorids aus; es wird durch vorsichtigen Zusatz von Na₂CO₃ quantitativ in die freie Base übergeführt. Die 2-(*o*-Brom- α -hydroxybenzyl)-benzimidazole wurden als freie Basen isoliert. Die rohen 2-(α -Hydroxybenzyl)-benzimidazole waren nach 2—3 Umkristallisationen aus einem geeigneten Lösungsmittel analytisch rein.

Experimenteller Teil

Die angeführten Schmp. sind unkorrigiert.

Ein Teil der Zwischenprodukte, nämlich die folgenden entsprechend substituierten aromatischen Diamine wurden nach bekannten Methoden dargestellt: 3-Chlor-*o*-phenylendiamin¹⁴, 4,6-Dichlor-*o*-phenylendiamin¹⁵, 4,5-Dichlor-*o*-phenylendiamin¹⁶, 3-Brom-*o*-phenylendiamin¹⁴, 4,6-Dibrom-*o*-phenylendiamin¹⁷, *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin¹⁸, 4,5-Dimethyl-*o*-phenylendiamin¹⁹, 4-Nitro-*o*-phenylendiamin²⁰ und 4-Methoxy-*o*-phenylendiamin²¹.

¹² M. A. Phillips, J. chem. Soc. [London] **1928**, 2393.

¹³ R. L. Shriner and R. W. Upson, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2277 (1941).

¹⁴ G. R. Revankar and S. H. Dandegaonker, Chem. Abstr. **59**, 10023 (1963).

¹⁵ M. T. Davies, P. Mamalis, V. Petrow and B. Sturgeon, Chem. Abstr. **46**, 498 (1952).

¹⁶ W. Knobloch, Chem. Ber. **91**, 2557 (1958).

¹⁷ C. L. Jackson and F. W. Russe, Amer. chem. J. **35**, 307 (1906).

¹⁸ E. H. Usherwood and M. A. Whiteley, J. chem. Soc. [London] **1923**, 1084.

¹⁹ L. Zhelyazkov, M. Agova, E. Petkova and Sh. Levi, Chem. Abstr. **52**, 20134 (1958).

²⁰ K. P. Griffin and W. D. Peterson, „Org. Synth.“, Coll. Vol. III, 242 (1960).

²¹ A. McCoubrey and W. Webster, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1719.

Andere Ausgangsstoffe, wie *o*- und *p*-Brommandelsäure²², wurden ausgehend von *o*-Bromanilin bzw. *p*-Bromacetophenon²³ synthetisiert. *o*-Phenylendiamin wurde aus dem Handel bezogen.

o-Brombenzaldehyd: a) Formaldoxim-Lösung¹¹: Wegen der großen Polymerisationstendenz wurde diese Substanz, ohne sie zu isolieren, in verd. wäbr. Lösung hergestellt und weiterverarbeitet. Eine 10proz., zur Umsetzung mit 0,25 Mol Diazoniumsalz bestimmte Lösung wurde durch Erhitzen von 11,5 g Paraformaldehyd mit 26,3 g Hydroxylaminhydrochlorid in 170 ml Wasser unter Hinzufügen von 51 g wasserhaltigem Natriumacetat bis zum Erhalt einer klaren Lösung hergestellt; anschließend kochte man 15 Min. unter Rückfluß.

b) Eine aus 43 g *o*-Bromanilin, 57 ml konz. HCl, 50 ml Wasser und etwa 100 g Eis durch Behandlung mit 17,5 g Natriumnitrit in 25 ml Wasser bei 0—5° bereitete Lösung von *o*-Brombenzoldiazoniumchlorid wurde durch Zusatz (von 22 g) wasserhaltigem Natriumacetats in 35 ml Wasser gegen Kongorot neutralisiert. Die neutrale Diazoniumsalzlösung ließ man unter der Oberfläche einer 10proz., mit 12,5 g CuSO₄, 1 g Na₂SO₃ und einer weiteren Menge von 165 g Natriumacetat in 180 ml Wasser versetzten Formaldoximlösung unter Rühren bei 10—15° zufließen. Nach weiterem Rühren während einer Stunde säuerte man das Reaktionsgemisch gegen Kongorot an, setzte weitere 230 ml HCl zu und erhitzte 2 Stdn. unter Rückfluß. Der *o*-Brombenzaldehyd wurde mit Wasserdampf abdestilliert, das Destillat (etwa 1,5 l) mit NaHCO₃ neutralisiert und der Aldehyd mit Äther extrahiert. Das nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rohprodukt schüttelte man mit 90 ml einer 40proz. NaHSO₃-Lösung bei 60°, setzte 275 ml Wasser zu und extrahierte nichtaldehydische Anteile mit Äther. Der Aldehyd wurde aus seinem in der wäbr. Phase befindlichen Derivat durch halbstündiges Kochen mit 45 ml konz. HCl und 45 ml Wasser regeneriert, die äther. Lösung über wasserfr. MgSO₄ getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand destilliert: Ausb. 14,5 g *o*-Brombenzaldehyd (48%), Sdp.₁₂: 112°.

o-Brommandelsäure: In einem Eisbad-gekühlten 250 ml Dreihals-Rundkolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit CaCl₂-Rohr wurden 33 g *o*-Brombenzaldehyd in 40 ml Äther gelöst und 12 g feinst pulverisiertes Kalium-cyanid zugefügt. Aus einem Tropftrichter ließ man sodann unter kräftigem Rühren 20 ml konz. HCl im Verlaufe einer halben Stunde zutropfen. Nach einer weiteren halben Stunde entfernte man das Eisbad und rührte bei Zimmertemp. noch 4 Stdn. Die äther. Lösung des Nitrils wurde in 125 ml konz. HCl dekantiert und dadurch vom KCl abgetrennt. Die saure Lösung erhitzte man 8 Stdn. unter kräftigem Rühren auf einem kochenden Wasserbad. Die abgekühlte Lösung wurde mit 30proz. NaOH schwach alkalisch gemacht und 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert, um nichtumgesetzte Ausgangssubstanz zu entfernen. Hierbei wurden etwa 10 g des Aldehyds zurückgewonnen. Die gereinigte Lösung des Natriumsalzes der *o*-Brommandelsäure wurde danach mit 20—25 ml konz. HCl versetzt und die ausfallende Säure mit 2mal je 100 ml Äther extrahiert. Die äther. Phasen trocknete man mit wasserfr. Na₂SO₄ und dampfte den Äther ab. Die ölig erhaltene rohe *o*-Brommandelsäure ergab beim Umkristallisieren aus Benzol blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 84°; Ausb. 22,5 g (54,5%):

C₈H₇BrO₃. Ber. C 41,57, H 3,03. Gef. C 41,90, H 3,34.

²² J. J. Klingenberg, „Org. Synth.“ 35, 11 (1955).

²³ R. Adams and C. R. Noller, „Org. Synth.“ Collect. Vol. I, 109 (1958).

Allgemeine Methode zur Darstellung substituierter 2-(p-Brom- α -hydroxybenzyl)-benzimidazole:

Eine Lösung von 0,01 Mol eines geeignet substituierten aromatischen o-Diamins und 0,015 Mol p-Brommandelsäure in 20 ml 6 n-HCl wurde unter Rückfluß 5—7 Stdn. auf 130° erhitzt und dann über Nacht stehen gelassen. Aus dem Reaktionsgemisch schied sich bei guter Kühlung das rohe Monohydrochlorid des 2-(p-Brom- α -hydroxybenzyl)-benzimidazols ab; es wurde abfiltriert und mit trockenem Äther gewaschen. Alle Hydrochloride wurden aus einem Gemisch von absol. Äther mit Alkohol unter Anwendung von Aktivkohle umkristallisiert und in Form feiner Kristallnadeln erhalten.

Diese Mono-hydrochloride löste man in der geringstmöglichen Menge Wasser und führte sie durch Zusatz der ber. Menge NaHCO₃ in die freien Basen über. Nach dem Abfiltrieren wurden sie mit eiskaltem Wasser gewaschen und aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert, wobei man im allgemeinen analytisch reine Proben erhielt.

Allgemeine Methode zur Darstellung substituierter 2-(o-Brom- α -hydroxybenzyl)-benzimidazole:

Eine Lösung von 0,01 Mol eines geeignet substituierten o-Phenylendiamins und 0,015 Mol o-Brommandelsäure in 20 ml 6 n-HCl wurde 7—8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, über Nacht stehen gelassen und sodann mit Eis gekühlt. Die sich abscheidende, zähe, halbfeste Masse wurde abgetrennt und mit etwa 25 ml 6 n-NH₃ aufgeschlämmt. Die festen Anteile wurden abfiltriert, mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Die Rohprodukte kristallisierte man im allgemeinen zweimal unter Zusatz von Aktivkohle aus wäßrigem Alkohol um.

Wir danken Herrn *C. H. Itagi* für die Ausführung der Mikroanalysen.