

Bromchlorbenzimidazole

Von

S. H. Dandegaonker und **C. D. Daulatabad**

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, Indien

(Eingegangen am 8. März 1967)

Über die Herstellung und die Eigenschaften von 3-Chlor-5-brom- und 3-Brom-5-chlor-o-phenylendiamin und der aus diesen Verbindungen hergestellten Benzimidazole wird berichtet.

The preparation and properties of 3-chloro-5-bromo- and of 3-bromo-5-chloro-o-phenylene-diamine and benzimidazoles prepared from them have been reported.

Eine große Zahl von Chlorbenzimidazolen ist zur Therapie des Krebses¹, als Desinfektionsmittel, zur Bekämpfung des Grippevirus²⁻⁴, der Zuckerkrankheit⁵ und von Tumoren mit beachtenswertem Erfolg eingesetzt worden. 2-(N-Di-2-chloräthylmethyl)-chlorbenzimidazol wurde als wirksames krebshemmendes Heilmittel beschrieben⁶. *Dandegaonker* und Mitarbeiter haben eine Anzahl von Halogen-brombenzimidazolen zur Untersuchung ihrer antibakteriellen Wirksamkeit hergestellt.

3-Brom-5-chlor-o-phenylendiamin wurde in geringer Ausbeute (insgesamt 11%) durch Nitrierung, Hydrolyse, Bromierung und Reduktion von p-Chloracetanilid erhalten. Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure erwies sich als die günstigste Methode der Reduktion. In gleicher Weise erhielt man 3-Chlor-5-brom-o-phenylendiamin aus p-Bromacetanilid. In diesem speziellen Fall beobachtete man eine während der Nitrierung auftretende Entacetylierung.

¹ *A. Gelhorn* und *E. Hirschberg*, *Cancer Res. Splm.* **3**, 125 (1955).

² *C. Hannoun*, *C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci.* **235**, 1340 (1952).

³ *I. Tamm* und *M. M. Nemes*, *Virology* **4**, 483 (1957).

⁴ *A. H. Walters*, *Manuf. Chemist* **26**, 270 (1955).

⁵ *K. Okamoto*, *T. Taii*, *N. H. Takenaka*, *T. Hoyakawa*, and *T. Ibaraki*, *Tohoku J. Exper. Med.* **61**, Splm. **3**, 36 (1955).

⁶ *E. C. Fisher* und *M. M. Jouillie*, *J. org. Chem.* **23**, 1944 (1958).

⁷ *W. Knobloch*, *Chem. Ber.* **91**, 2557 (1958).

⁸ *W. S. Gump* und *E. Nikawitz*, *J. org. Chem.* **24**, 712 (1959).

Experimenteller Teil

4-Chlor-2-nitroacetanilid

50 g p-Chloracetanilid wurden unter Rühren in kleinen Portionen in eine Mischung von 22,5 g KNO_3 und 125 ml Schwefelsäure eingebracht. Die Temperatur wurde dabei auf -5° gehalten. Das Rühren wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur fortgesetzt und das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren in Eiswasser gegossen. Es wurden 40 g (60,3%) 4-Chlor-2-nitroacetanilid, Schmp. $105-106^\circ$, in gelben Nadeln (aus Methanol) erhalten.

4-Chlor-2-nitroanilin

50 g 4-Chlor-2-nitroacetanilid wurden 2 Stdn. unter Rückfluß mit 200 ml 10proz. NaOH erhitzt und in Eiswasser eingegossen. Die feste Phase wurde abfiltriert, gewaschen und lieferte nach der Umkristallisation aus Alkohol 22,5 g (55%) 4-Chlor-2-nitroanilin in orangefarbenen Nadeln, Schmp. 115 bis 116° .

2-Brom-4-chlor-6-nitranilin

Bei einer Temp. unter 10° wurden unter kräftigem Rühren 70,0 g Brom in 150 ml Eisessig tropfenweise in eine Lösung von 85 g 4-Chlor-2-nitranilin in 150 ml Eisessig eingebracht. Das Reaktionsprodukt wurde in Eiswasser gegossen, die feste Phase abfiltriert und gewaschen. Sie ergab nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol 92 g (77,6%) 2-Brom-4-chlor-6-nitranilin in gelben Nadeln, Schmp. $90-91^\circ$ ¹¹.

5-Chlor-3-brom-o-phenylendiamin

(50 g) wurden in kleinen Portionen in eine Mischung von 50 g Zinkstaub und verd. HCl (75 ml in 200 ml Wasser) gegeben, auf 80° erwärmt und unter gelegentlichem Schütteln 3 Stdn. auf dieser Temp. gehalten. Das Produkt wurde abfiltriert, das Filtrat gekühlt, mit Na_2CO_3 neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Nach einigen Tagen wurde der rosa Rückstand fest und ergab 5 g (11,2%) 3-Brom-5-chlor-o-phenylendiamin, das über sein Hydrochlorid charakterisiert wurde.

3-Chlor-5-brom-o-phenylendiamin

Man fügt 50 g p-Bromacetanilid unter kräftigem Rühren zu einer 5% überschüssigen Suspension von Chlorkalk in 100 ml Wasser und 50 ml Eisessig und läßt über Nacht stehen. Die feste Phase wird abfiltriert und in einer Mischung von 5 ml HCl und 50 ml Eisessig gelöst. Man läßt die Lösung abkühlen und erhält so nach dem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln von 2-Chlor-4-bromacetanilid, Schmp. $151-152^\circ$.

Fügt man 50 g 2-Chlor-4-bromacetanilid zu einer Mischung von 22,5 g KNO_3 und 125 ml Schwefelsäure und arbeitet das Produkt wie oben beschrieben auf, so erhält man aus Methanol 83,0 g (87,6%) 2-Chlor-4-brom-6-nitranilin in gelben Nadeln, Schmp. $84-85^\circ$ ¹².

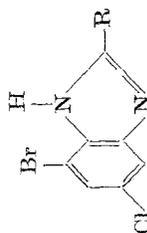
⁹ S. H. Dandegaonker und G. Revankar, J. Karnatak Univ. **6**, 25 (1961).

¹⁰ S. H. Dandegaonker und Dattu-Shastri, Mh. Chem. **96**, 614 (1965).

¹¹ G. Körner, Gazz. Chim. Ital. **4**, 371 (1874).

¹² K. J. P. Orton, J. chem. Soc. [London] **81**, 497 (1902).

Tabelle I. 2-R-5(6)-Chlor-7(4)-brombenzimidazole

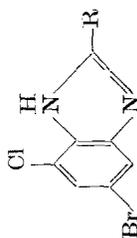


Nr.	R=	Ausbeute in %	Schmp.	Methode	Eigenschaften	Formel	% Stickstoff gef.	% Stickstoff ber.
1	2-Propyl	18,06	150—152	A	Mikroskopische graue Nadeln	$C_{10}H_{14}BrClN_2$	9,62	9,95
2	2-(β -Chloräthyl)	17,00	169—170	A	Dunkelbraunes amorphes Pulver	$C_9H_7BrCl_2N_2$	9,79	9,56
3	2-Phenyl	94,30	98—99	B	Mikroskopische bräunliche Nadeln	$C_{13}H_8BrClN_2$	8,90	9,12
4	2-(4-Methylphenyl)	73,80	110—111	B	Bräunliche Nadeln	$C_{14}H_{10}BrClN_2$	8,50	8,75
5	2-(4-Bromphenyl)	73,50	125—126	B	Mikroskopische blaßgelbe Nadeln	$C_{13}H_7Br_2ClN_2$	7,11	7,25
6	2-(4-Chlorphenyl)	85,30	129—130	B	Gelblichgraue Nadeln	$C_{13}H_7BrCl_2N_2$	9,21	8,92
7	2-(4-Nitrophenyl)	55,50	241—242	B	Dunkelbraune Kügelchen	$C_{13}H_7BrClO_2N_3$	12,25	11,90
8	2-Styryl	63,60	195—196	B	Bräunliches amorphes Pulver	$C_{15}H_{10}BrClN_2$	8,10	8,40

A: 5N-HCl-Methode.

B: Polyphosphorsäuremethode.

Tabelle II. 2-R-5(6)-Brom-7(4)-chlorbenzimidazole



Nr.	R =	Ausbeute %	Schmp.	Methode	Eigenschaften	Formel	% Stickstoff gef.	ber.
1	2-Methyl	49,0	170—171	B	Dunkelbraunes amorphes Pulver	$C_8H_6BrClN_2$	10,82	10,94
2	2-Phenyl	82,7	125—126	B	Mikroskopische dunkelbräunliche Nadeln	$C_{13}H_8BrClN_2$	9,20	9,12
3	2-(4-Methylphenyl)	71,86	169—170	B	Mikroskopische bräunliche Nadeln	$C_{14}H_{10}BrClN_2$	10,82	10,49
4	2-(2-Hydroxyphenyl)	25,1	132—133	B	Dunkle bräunliche Kügelchen	$C_{13}H_8OBrClN_2$	8,30	8,67
5	2-(4-Chlorphenyl)	64,0	188—190	B	Bräunliche Kügelchen	$C_{13}H_7BrCl_2N_2$	8,92	8,64
6	2-(4-Nitrophenyl)	79,45	150—151	B	Winzige bräunliche Nadeln	$C_{13}H_7O_2N_3BrCl$	11,56	11,90
7	2-(4-Bromphenyl)	60,40	143—144	B	Dunkelbraunes amorphes Pulver	$C_{13}H_7N_2ClBr_2$	7,11	7,25
8	2-Styryl	79,60	146—147	B	Hellbraunes amorphes Pulver	$C_{15}H_{10}N_2ClBr$	8,70	8,40

Reduziert man 2-Chlor-4-brom-6-nitranilin (50 g) nach der oben angegebenen Vorschrift mit Zinkstaub und HCl, so erhält man 4,5 g (10,0%) 3-Chlor-5-brom-o-phenylendiamin als halbfesten Rückstand, der sich beim Stehen verfestigt.

Auch diese Base wurde durch das *Hydrochlorid* (51,3%), Schmp. 200° (Zers.), $C_6H_8N_2Cl_3Br$, ber. N 9,52, gef. N 9,31, und das farblose *Diacetyl-derivat* (Schmp. 226—227°), $C_{10}H_{10}N_2ClBr$, ber. N 9,3, gef. N 9,10, charakterisiert.

Die in Tab. 1 und 2 aufgeführten Benzimidazole wurden nach der Polyphosphorsäuremethode¹³ dargestellt. Über die antibakteriellen Eigenschaften wird an anderer Stelle berichtet werden.

¹³ D. W. Hein, K. J. Alheim und J. J. Leavitt, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 427 (1957).