

Reaktion von Brenztraubensäure mit o-Diaminen, 3. Mitt.*:
Synthesen von 2-(α -Keto-alkyl)-benzimidazolen

Von

H. Zellner, G. Zellner, F. Köppl und J. Dirnberger

Aus dem Forschungslaboratorium der „Donau-Pharmazie“ GmbH. in Linz

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 19. Juli 1966)

Es wird über die Synthese von 2- α -Hydroxyalkyl- und 2- α -Ketoalkyl-benzimidazolen sowie deren in 1-Stellung substituierte Derivate berichtet.

Damit gelang gleichzeitig der Beweis, daß bei der Reaktion von o-Phenylendiaminen mit Brenztraubensäuren neben Chinoxalonen-(2) auch die isomeren α -Keto-benzimidazole entstehen können.

In einer seinerzeit mit *Pailer* und *Pruckmayr*¹ ausgeführten Arbeit konnten wir nachweisen, daß bei der Reaktion von α -Keto-phenylbrenztraubensäuren mit o-Phenylendiaminen drei Reihen von Verbindungen entstehen können:

Als Hauptprodukte bilden sich 3-Benzyl-1,2-dihydrochinoxalin-2-one (A). Wir haben in der Zwischenzeit eine große Reihe derartiger Chinoxalone dargestellt und beschrieben².

Als Nebenprodukte können durch Decarboxylierung der Brenztraubensäuren und Dehydrierung Benzyl-benzimidazole (B) entstehen, die um 1-C-Atom weniger haben als die Chinoxalone. Das Mengenverhältnis dieser Verbindungen hängt von der Stabilität und Reinheit der verwendeten Phenylbrenztraubensäuren und den Reaktionsbedingungen ab. Durch Verwendung reiner Phenylbrenztraubensäuren und schonende Reak-

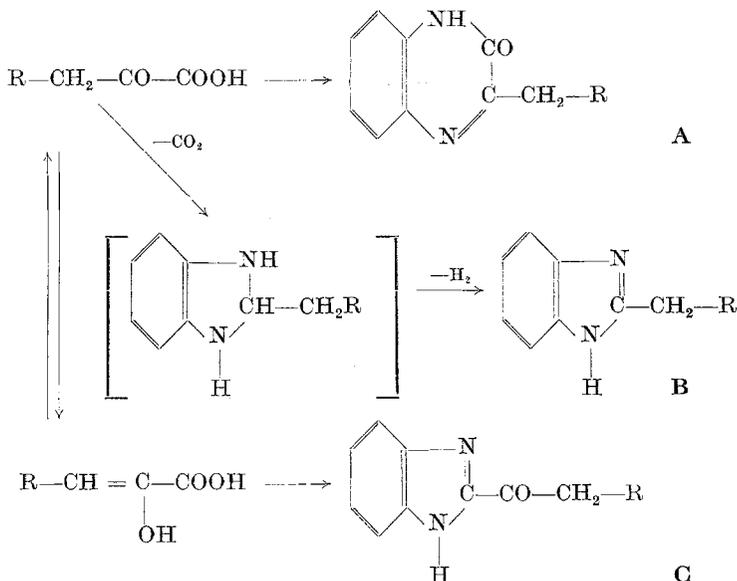
* Herrn Prof. *F. v. Wessely* zum 70. Geburtstag in dankbarer Freundschaft.

¹ *M. Pailer, G. Pruckmayr, H. Zellner und G. Zellner*, Mh. Chem. **93**, 1005 (1962).

² *H. Zellner und G. Zellner*, Helv. chim. acta **49**, 913 (1966).

tionsbedingungen kann die Entstehung der Benzyl-benzimidazole vollständig vermieden werden.

Wie wir aber schon seinerzeit in Zusammenarbeit mit *Derkosch*³ spektroskopisch nachweisen konnten, besteht auch noch ein dritter Reaktionsweg, der zur Bildung von 2-(α -Keto-phenyläthyl)-benzimidazolen (C) führt.



Dieser dritte Reaktionsweg hängt mit der Beweglichkeit des Wasserstoffes an dem der CO-Gruppe benachbarten C und damit mit der Lage des Keto—Enol-Gleichgewichtes der Brenztraubensäuren zusammen⁴. Im Benzimidazol, das durch die Reaktion der Enolsäure entstanden ist, bildet sich aber die Keto-Form wieder zurück, wie intensive CO-Banden beweisen.

Es gelang auf diesem Wege nur bei Diphenylbrenztraubensäuren, präparativ befriedigende Mengen an 2-[(α -Keto- β -diphenyl)-äthyl]-benzimidazolen zu isolieren.

Bei Verwendung von Phenylbrenztraubensäuren und bei aliphatischen Brenztraubensäuren waren die Ausbeuten für präparative Zwecke zu gering. Wohl konnten aber auch hier, wie z. B. bei den Reaktionsprodukten von Phenylbrenztraubensäuren und p-Methoxyphenylbrenztraubensäuren, α -Keto-äthylphenyl-benzimidazole in Mengen abgetrennt werden, die zu spektroskopischen und chromatographischen Vergleichsuntersuchungen genügten.

³ Vgl. *J. Derkosch*, Mh. Chem. **92**, 1107 (1961).

⁴ Vgl. *A. Gault* und *R. Weick*, Bull. soc. chim. France [4] **31**, 993 (1922).

Wir haben auch versucht, durch Veränderung des Reaktionsmilieus, z. B. Reaktionen bei verschiedenem pH und verschiedenen Temperaturen, in ionisierten und nicht ionisierten Lösungsmitteln (zum Zwecke der Verschiebung des Keto—Enol-Gleichgewichts) die Ausbeuten an α -Keto-äthylphenylbenzimidazolen zu erhöhen. Dies gelang nur in einem Ausmaß, daß nicht von einem allgemein verwendbaren, präparativ befriedigenden Weg gesprochen werden konnte.

Da die α -Keto-alkylphenylbenzimidazole für pharmakologische Untersuchungen von erheblichem Interesse waren, wurde nach besseren Synthesewegen gesucht. Außerdem sollte die Konstitution der nach dem 3. Reaktionsweg entstehenden Verbindungen durch Synthese von Vergleichssubstanzen gesichert werden. Über Benzimidazole mit einer Keto-Gruppe in 2- α -Stellung ist sehr wenig bekannt. Lediglich *Bistrzycki* und *Przewarski*⁵ gewannen 2-Benzoylbenzimidazol durch CrO_3 -Oxydation von 2- α -Hydroxybenzylbenzimidazolen. Als Ausgangsmaterialien bieten sich die 2-(α -Hydroxyalkylphenyl)benzimidazole an. Einige dieser Verbindungen sind beschrieben⁶.

Die von *Phillips* angegebene Kondensations-Methode der o-Phenyldiamine mit α -Hydroxysäuren in 4*n*-HCl versagt in vielen Fällen bei Verwendung N-substituierter o-Phenyldiamine. Hier erwies sich die ursprünglich schon von *Hofmann*⁷ angegebene, später von *King* und *Acheson*⁸ sowie von *Hunger* et al.⁹ ausgearbeitete Methode der Umsetzung von Iminoätherhydrochloriden als erfolgreich. Die Verwendung der Iminoäther erübrigt meist die Darstellung der substituierten Mandelsäuren bzw. Milchsäuren, die in vielen Fällen wegen der leichten Zersetzlichkeit der α -Hydroxynitrile bei der Verseifung unergiebig ist.

Die von *Bistrzycki* angegebene Oxydation der α -ständigen Hydroxyl-Gruppe ist bei den α -Hydroxybenzylbenzimidazolen ziemlich allgemein anwendbar. Bei Benzimidazolen, die einen Substituenten in 1-Stellung tragen, werden aber die Ausbeuten sehr schlecht, da der Substituent vom Stickstoff abgespalten wird. Die nachträgliche Einführung eines Substituenten in 1 in die Keto-benzimidazole ist aber meist ohne Komplikation möglich. Für spektrographische Vergleiche wurde das 2- α -Oxo-äthylbenzimidazol (27) aus dem 2-(α -Hydroxyäthyl)benzimidazol durch CrO_3 -Oxydation gewonnen. Die Dehydrierung der α -Hydroxybenzimidazole mit SeO_2 verlief in vielen Fällen besser als die CrO_3 -Oxydation (27, 28, 37, 38).

⁵ *A. Bistrzycki* und *G. Przewarski*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **45**, 3483 (1912).

⁶ *M. A. Phillips*, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 172 und 2393.

⁷ *A. W. Hofmann*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **13**, 1223 (1880); **20**, 2551 (1887).

⁸ *F. E. King* und *R. N. Acheson*, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 1396.

⁹ *A. Hunger*, *J. Kebrle*, *A. Rossi* und *K. Hoffmann*, Helv. Chim. Acta, **43**, 800, 1032 (1960).

Im Falle des 2-Benzyl-benzimidazols war auch die SeO_2 -Oxydation der aktivierten CH_2 -Gruppe zum Keton möglich. Dagegen ergab der Versuch, das homologe 2-[(α -Hydroxy- β -4-methoxyphenyl)-äthyl]benzimidazol (9) mit CrO_3 zu oxydieren, Hydrolyse zum 2-[(α , β -Dihydroxy- β -4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazol (10). Verschärfung der Reaktionsbedingungen oder Verwendung von SeO_2 führte zuerst durch Wasserabspaltung zum 2-(β -4-Methoxystyryl)-benzimidazol mit darauffolgender Abspaltung des Benzylrestes zum 2-Methylbenzimidazol.

Die SeO_2 -Oxydation des 2-(β -Diphenyläthyl)-benzimidazols (2) ergab die Ketoverbindung 32, die auch durch Kondensation der Diphenylbrenztraubensäure mit o-Phenylendiamin dargestellt wurde. Da bei den homologen 2-[(α -Hydroxy- β -phenyl)-äthyl]-benzimidazolen CrO_3 -Oxydation und SeO_2 -Dehydrierung nicht zu den gewünschten Ketoverbindungen führten, wurde das 2-[(α -Hydroxy- β -4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazol (9) nach *Oppenauer* mit Aluminium-isopropylat und Cyclohexanon dehydriert (36).

Weil die Ausbeuten auch nach sorgfältiger Variation der Versuchsbedingungen niedrig blieben, wurde das erstmalig von *Woodward*¹⁰ angegebene Verfahren der Dehydrierung mit Kalium-tertiär-butylat und Benzophenon verwendet. (Bei der Aufarbeitung ist zu beachten, daß durch Kondensation des Toluols mit dem gebildeten Benzhydrol erhebliche Mengen p-Tolyldiphenylmethan entstehen, welches zu Verwechslungen Anlaß geben kann.)¹¹

Diese Variante der *Oppenauer*-Oxydation verläuft, wenn absolut wasserfrei gearbeitet wird, mit sehr guten Ausbeuten.

Aus dem 2-[(α -Keto- β -4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazol wurden durch Alkylierung am Stickstoff 1 eine Reihe von Derivaten gewonnen (42—48).

Für Spektralvergleiche stellten wir auch die beiden 2- α -Hydroxy-äthyl-naphthimidazole aus Naphthylen-1,2- und -2,3-diamin dar. Daraus wurden durch SeO_2 -Dehydrierung die entsprechenden 2-(α -Ketoäthyl)-naphthimidazole gewonnen. (Über die hierbei auftretende Isomeriemöglichkeit bei Verwendung von Naphthylen-1,2-diamin werden wir später berichten.)

Experimenteller Teil

Die Reaktionsbedingungen wurden in Tabellen zusammengefaßt. Die Darstellung der Verbindungen 10, 29, 32, 33, 34, 36, 40 und 49—52 wird anschließend beschrieben. Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Koflerschen* Mikroschmelzpunkt-Apparat bestimmt.

¹⁰ R. B. Woodward, N. L. Wendler und F. J. Brutschi, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1425 (1945); R. B. Woodward und E. C. Kornfeld, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2508 (1948).

¹¹ Vgl. J. Reese, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 384 (1942).

Tabelle 1. IR-Spektren von Benzimidazolen im festen Zustand (KBr-Preßlinge)

3	9	30	31	32	36	40
		3275 s		3300 vs	3275 s	
3230 m						
3020 w	3100 m				3050 w	
			2925 w	3040 m	2970 w	3000 w
					2900 w	
2800 w	2800 w			2860 w	2820 w	2800 m
			2780 w			
2650 w						
	2575 w					
					2050 w	
1880 vw	1870 vw	1920 w			1900 w	
		1770 w			1772 w	
		1680 w		1682 vs	1670 vs	1690 vs
			1647 s		1653 w	1665 vw
					1638 w	
1610 s	1610 s	1618 s	1600 vs	1620 w	1603 m	1612 m
1586 m	1586 w	1590 vs	1572 m	1598 w	1580 m	1582 w
				1580 w		
		1553 s			1560 vw	
	1530 w	1538 w				
1508 vs	1510 vs		1506 vs	1503 m	1502 vs	1510 vs
		1497 s		1490 s		
1479 w	1482 m	1480 s	1473 s		1482 m	1470 vs
		1468 m			1458 m	
1451 s	1452 s	1453 w	1451 m			1455 m
1430 vs	1438 vs	1433 m	1439 w	1435 m	1440 m	1440 w
		1418 s	1418 vw	1415 m	1415 m	1420 vw
		1404 m	1399 w			1408 m
		1379 m	1374 vw	1380 w	1379 w	1388 vw
		1361 m	1348 vw	1370 w	1370 w	1370 vw
		1339 w	1333 m	1352 m	1328 m	1335 s
		1319 vs		1320 s	1318 s	1300 m
1304 m	1308 w		1306 w		1300 m	
1295 w	1296 w					
1269 m	1275 m	1274 m		1280 w	1275 s	1245 vs
1250 vs	1250 vs	1250 vs	1255 vs	1260 vw	1248 vs	
		1228 w		1230 w	1230 w	1200 w
	1214 w		1212 w	1210 m	1190 w	1175 s
1171 vs	1176 s	1174 s	1173 m	1180 w	1180 m	1156 m
1145 w	1145 w	1155 vs	1161 vs		1142 m	1140 w
		1142 m	1140 w	1140 m		
		1120 w			1115 m	1112 m
		1107 w	1111 w			
1110 w	1105 m		1081 w		1088 m	1082 vw
			1065 w	1066 s	1065 w	1068 w
1011 w	1011 w	1015 w		1010 w		

Fortsetzung Seite 648

Tabelle 1 (Fortsetzung)

3	9	30	31	32	36	40
			1034 s		1030 s	1040 s
			1005 w		1002 w	1008 m
995 w	992 w		995 m			
	967 w	957 vw		972 m	970 w	
					950 vw	
928 w	930 w	932 w		935 w	932 w	928 w
		916 s				
898 w		901 m	898 m	900 vw	898 w	900 w
862 w	873 m					
845 m	843 m	842 s	843 m	858 m	855 w	852 vw
				830 w		840 vw
825 ms					823 m	818 m
	812 s	807 w	813 w		810 s	808 w
780 m	775 m	779 s	777 m	786 w	790 m	790 m
766 m	765 w	761 m	764 w	768 m	768 m	764 w
746 vs	746 vs	746 vs	740 vs	748 vs	750 vs	742 vs
		739 w		724 m	726 m	
			708 w		718 m	
				700 vs	695 s	

2-[α,β -Dihydroxy- β -(4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazol, $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (10)

44 g 2-[α -Hydroxy- β -(4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazol in 200 ml Eisessig mit einer Lösung von 12 g CrO_3 und einigen ml Wasser in der Siedehitze oxydiert.

Lösung im Vak. eingengt, Rückstand in konz. HCl aufgenommen und mit Wasser verdünnt. Das abgeschiedene, schmierige Produkt abgetrennt, 3mal aus Eisessig, 2mal aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln. Schmp. 229° (Zers.). Ausb. 9 g.

2-[$(\beta$ -Diphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol und 2-Diphenylmethyl-2-chinoxalon, $C_{21}H_{16}N_2O$ (32)

a) 63 g Diphenylbrenztraubensäure¹² mit 31,5 g o-Phenylendiamin in 350 ml Alkohol 7 Stdn. zum Rückfluß erhitzen. Abgeschiedene Kristalle fraktioniert aus Alkohol umkristallisiert. Dabei erhält man zwei Verbindungen; die schwerlösliche hat, aus Eisessig umkristallisiert, Schmp. 312°. Ausb. 37 g (Chinoxalon)¹³.

Die leichtlösliche Verbindung, Schmp. 218° (Ausb. 40 g) ist ein α -Keto-benzimidazol.

b) 29,8 g 2-(β -Diphenyläthyl)-benzimidazol (2) in 130 ml Eisessig und 4 ml Wasser mit 11,1 g SeO_2 60 Stdn. Rückflußkühler. 2 g Se abgeschieden.

¹² Vgl. E. Troell, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 2497 (1928); B. N. Rutowski und N. A. Dajew, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 693 (1931).

¹³ Vgl. M. Pailer, G. Pruckmayr und H. Zellner, Mh. Chem. **93**, 1018 (1963).

Durch fraktionierte Umkristallisation aus Essigsäure werden 21 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Ausb. 3 g 2-[(β -Diphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol. Schmp. 218,5 bis 219,5°. Chromatographisch und im I. R. identisch.

1-Diäthyl-aminoäthyl-2-benzoyl-benzimidazol, $C_{20}H_{23}N_3O$ (29)

55 g 2-Benzoyl-benzimidazol⁵ (28) (*Phenylhydrazon*, Schmp. 185—186°) mit 36 g β -Diäthylaminoäthylchlorid, 70 g fein gepulv. K_2CO_3 und 200 ml Xylol 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Reaktionsgemisch in Wasser aufgenommen, Xylol-Schicht abgetrennt, mit HCl (1:3) ausgeschüttelt.

Es scheidet sich das *Chlorhydrat* in weißen Nadeln ab.

Aus Wasser und einigen Tropfen HCl umkristallisiert: 59 g. Schmp. 214 bis 216° (67%).

Das Chlorhydrat wird in Wasser gelöst, mit NH_3 versetzt, gelbes Öl in Benzol aufgenommen und nach Trocknen (über K_2CO_3) destilliert. Sdp._{0,25} 186° (Luftbad). Gelbes Öl, das beim Reiben mit Isopropylalkohol kristallisiert. Schmp. 68—69°.

1-Diäthylaminoäthyl-2-[(β -diphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol, $C_{27}H_{29}N_3O$ (33)

a) 15,6 g 2-[(β -Diphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol (29), 7,35 g Diäthylaminoäthylchlorid, 10 g fein gepulv. K_2CO_3 in 140 ml Toluol 6 Stdn. Rückflußkühler. Warme Lösung mit Wasser versetzt, anorganische Salze abgetrennt.

Aus der Toluol-Lösung schieden sich beim Abkühlen 9 g Ausgangsmaterial, Schmp. 215°, ab.

Toluol-Lösung mit HCl ausgeschüttelt, Base mit KOH in Freiheit gesetzt und neuerlich im Toluol aufgenommen. Nach Abdestillation des Lösungsmittels zähes Öl, Sdp._{0,01} 230°.

b) 49 g Diphenylbrenztraubensäure, 44 g N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin in 400 ml Isopropylalkohol 8 Stdn. Rückfluß. Nach Vertreiben des Lösungsmittels im Vak. fraktioniert destilliert.

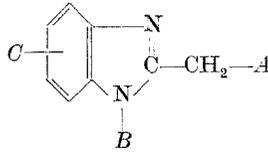
2 Fraktionen von 150—215° und 215—240° bei 0,05 bis 0,08 Torr aufzufangen.

Aus der niedrig siedenden Fraktion mit absol. alkohol. HCl *Chlorhydrat* abgeschieden. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol Chlorhydrat-Schmp. 218—220°. Daraus mit NH_3 Base 33. Sdp._{0,02} 215° Die Base ist chromatographisch und im IR identisch mit der Base, die nach a) durch Alkylierung gewonnen wurde. Aus der höher siedenden Fraktion wurde *1-Diäthylaminoäthyl-3-diphenylmethyl-chinoxalon-(2)* (Schmp. 100 bis 101°) isoliert¹.

2-[(β -4-Methoxyphenyl- β -phenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol, $C_{22}H_{18}N_2O_2$ (34)

67 g p-Methoxyphenyl-phenyl-brenztraubensäure, dargestellt durch Verseifung des Glycidesters aus p-Methoxybenzophenon mit Monochloressigester¹⁹, mit 35 g o-Phenylendiamin in 500 ml Äthanol 4 Stdn. Rückflußkühler. Durch fraktionierte Umkristallisation aus 8 l Alkohol schwerer löslicher Teil abgetrennt. Nach Umkristallisation aus Dioxan 49 g *3-(4-Methoxyphenylphenylmethyl)-chinoxalon-(2)* vom Schmp. 268°.

Tabelle 2. 2-(Phenylalkyl)-

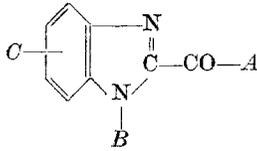


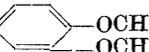
Verbindung*	A	B
1 (= B 20)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	H
2 (= B 23)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	H
		2-(<i>α</i> -Hydroxy-phenylalkyl)-
3 (= B 8)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
4 (= B 10)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
5 (= C 16)	Cl—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
6 (= C 17)	NO ₂ —C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
7 (= B 25)	C ₆ H ₅ —CH ₂	H
8 (= B 35)	(CH ₃) ₂ N—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
9 (= B 14)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	H
10 (= B 15)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CHOH— (<i>p</i>)	H
11 (= B 31)	C ₆ H ₅	H
12 (= B 33)	Cl—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
13 (= B 34)	(CH ₃) ₂ N—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
14 (= B 37)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
15 (= B 38)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
16 (= B 57)	Cl—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
17 (= B 32)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	H
18 (= B 54)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ · OH
19 (= B 55)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ · OH
20 (= B 56)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
21 (= B 66)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—CH ₂ —C ₆ H ₅
22 (= B 73)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—CH ₂ —C ₆ H ₄ —OCH ₃ (<i>p</i>)
23 (= B 72)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—CH ₂ —C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ (<i>m, p</i>)
24 (= B 68)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—CH ₂ —C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i>)
25 (= B 71)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—CH ₂ —C ₆ H ₄ —N(CH ₃) ₂ (<i>p</i>)
26 (= B 67)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ (<i>m, p</i>)

* In Klammern steht eine werksinterne Bezeichnung.

benzimidazole

<i>C</i>	Formel	Schmp./Sdp., °C	Bemerkungen
H	$C_{16}H_{16}N_2O$	196—197	
H	$C_{21}H_{18}N_2$	156—158	
<i>benzimidazole</i>			
H	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	142—143	mit Kristalldioxan 127°
H	$C_{21}H_{27}N_3O_2$		Chlorhydrat: 241—242° (Zers.). Aus N-Diäthyl- aminoäthyl-o-phenylen- diamin
H	$C_{14}H_{11}ClN_2O$	108—113	
H	$C_{14}H_{11}N_3O_3$	238—242	
H	$C_{15}H_{14}N_2O$	260—261	
H	$C_{16}H_{17}N_3O$	223—229	
H	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	247—249	
H	$C_{16}H_{16}N_2O_3$	229 (Zers.)	CrO ₃ -Oxydation 9
5— (oder 6)—OCH ₃	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	169—170	Isomere nicht getrennt
5— (oder 6)—OCH ₃	$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$	215—217	Isomere nicht getrennt
5— (oder 6)—OCH ₃	$C_{17}H_{19}N_3O_2$	233—238	Isomere nicht getrennt
5— (oder 6)—Cl	$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$	266—267	} getrennte Isomere
6— (oder 5)—Cl	$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$	164—166	
5—OCH ₃ und 6—OCH ₃	$C_{16}H_{15}ClN_2O_3$	195—197	
5— (oder 6)—OCH ₃	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	248—253	Isomere nicht getrennt
H	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	107—108	
5— (oder 6)—NO ₂	$C_{17}H_{17}N_3O_5$	177—179	Isomere nicht getrennt
5—Cl	$C_{21}H_{26}ClN_3O_2$		
H	$C_{23}H_{22}N_2O_2$	198—201	Aus N-Benzyl-o-phenylen- diamin
H	$C_{24}H_{24}N_2O_3$	217	Aus N-(4-Methoxybenzyl)- o-phenyldiamin
H	$C_{25}H_{26}N_2O_4$	229	Aus N-(3,4-Dimethoxyben- zyl)-o-phenyldiamin
H	$C_{23}H_{21}ClN_2O_2$	163—164	Aus N-(4-Chlorbenzyl)-o- phenyldiamin
H	$C_{25}H_{27}N_3O_2$	235—238	Aus N-(4-Dimethylamino- benzyl)-o-phenyldiamin
H	$C_{26}H_{28}N_2O_4$	161—162	Aus N-(4-Chlorbenzyl)-o- phenyldiamin

Tabelle 3. 2-(α -Oxo-phenylalkyl)-

Verbindung *	A	B
27 (= 18 B)	CH ₃	H
28 (= B 5)	C ₆ H ₅	H
29 (= B 6)	C ₆ H ₅	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
30 (= B 9)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	H
31 (= B 12)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
32 (= B 21)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	H
33 (= B 22)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
34 (= B 27)	C ₆ H ₅ —CH—C ₆ H ₄ —OCH ₃ (<i>p</i>) 	H
35 (= B 28)	C ₆ H ₅ —CH—C ₆ H ₄ —OCH ₃ (<i>p</i>) 	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
36 (= B 26)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	H
37 (= B 39)	C ₆ H ₅	H
38 (= B 58)	C ₆ H ₄ —Cl (<i>p</i>)	H
39 (= B 40)	C ₆ H ₅	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
40 (= B 42)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
41 (= B 59)	Cl—C ₆ H ₄ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —N(C ₂ H ₅) ₂
42 (= B 65)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —OH
43 (= B 70)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ CH ₂ (<i>p</i>)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)
44 (= B 69)	CH ₃ OC ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	3,4-Methylenedioxybenzyl
45 (= B 61)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	C ₆ H ₅ —CH ₂ —CH ₂
46 (= B 64)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ —CH ₂ (<i>p</i>)
47 (= B 74)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—CH ₂ —CH ₂ —  —OCH ₃ —OCH ₃
48 (= B 62)	CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CH ₂ (<i>p</i>)	—C ₂ H ₄ —N 

benzimidazole

C	Formel	Schmp./Sdp., °C	Bemerkungen
H	$C_9H_8N_2O$	191—192	<i>Phenylhydrazon</i> : 268—269° <i>Thiosemicarbazon</i> : 229 bis 231°
H	$C_{14}H_{10}N_2O$	215—216	(B 5—1): Durch SeO_2 -Oxyd. von α -Hydroxybenzylbenzimidazol. (B 5—2): Durch SeO_2 -Oxyd. von 2-Benzylbenzimidazol. <i>Phenylhydrazon</i> : 185—186° <i>Chlorhydrat</i> : 214—216°
H	$C_{20}H_{23}N_3O$	Sdp. 186/ 0,25 Torr 68—69	<i>Chlorhydrat</i> : 214—216°
H	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	196	Durch CrO_3 -Oxydation von 3 (= B 8). <i>Phenylhydrazon</i> : 215—218° <i>Chlorhydrat</i> : 216—218°
H	$C_{21}H_{25}N_3O_2$		<i>Chlorhydrat</i> : 216—218°
H	$C_{21}H_{16}N_2O$	218,5—219,5	
H	$C_{27}H_{29}N_3O$	Sdp. 230/ 0,1—0,3 Torr	<i>Chlorhydrat</i> : 218—220°
H	$C_{22}H_{18}N_2O_2$	184—186	
H	$C_{26}H_{31}N_3O_2$	Sdp. 245/ 0,05 (Luftbad)	<i>Chlorhydrat</i> : 197—199°
H	$C_{16}H_{14}N_2O_2$	154—155	Oxydation nach <i>Oppenauer</i> von 9 (= B 14)
5— (oder 6)— OCH_3	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	172	
5— OCH_3 und 6— OCH_3	$C_{16}H_{13}ClN_2O_3$	220	
5— (oder 6)— OCH_3	$C_{21}H_{25}N_3O_2$	145—155/ 0,01 Torr	
H	$C_{22}H_{27}N_3O_2$	82	Durch Alkylierung von 36 <i>Chlorhydrat</i> : 220—223°
5— und 6— OCH_3	$C_{22}H_{26}ClN_3O_3$		
H	$C_{18}H_{18}N_2O_3$	165—167	Durch Alkylierung
H	$C_{24}H_{22}N_2O_3$	99—100	Durch Alkylierung
H	$C_{24}H_{20}N_2O_4$	97—100	Durch Alkylierung
H	$C_{24}H_{22}N_2O_2$	107—108	Aus N-(Phenyläthyl)-o-phenylendiamin
H	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	135—136,5	Durch Alkylierung
H	$C_{36}H_{26}N_2O_4$	98—100	Durch Alkylierung
H	$C_{23}H_{27}N_3O_2$	69—70	

Tabelle 4. 2-Alkylphenyl-benzimidazole

Verbindung*	o-Phenylendiamin	Carbonsäure	Lit.	ml 4 <i>n</i> -HCl
1	unsubst.	4-Methoxyphenylpropionsäure	¹²	1400
2	unsubst.	β,β-Diphenylpropionsäure	¹³	1400
8	unsubst.	4-Dimethylaminomandelsäure	¹⁴	3000
9	unsubst.	4-Methoxyphenylmilchsäure	¹⁵	1500
11	4-Methoxy-	Mandelsäure	—	1600
12	4-Methoxy-	4-Chlormandelsäure	¹⁶	1500
13	4-Methoxy-	4-Dimethylaminomandelsäure	—	1500
14	4-Chlor-	4-Methoxymandelsäure	¹⁷	1200
15	4-Chlor-	4-Methoxymandelsäure	—	1200
17	4-Methoxy-	4-Methoxyphenylmilchsäure	¹⁸	600
20	1-Diäthylaminoäthyl- 2-nitro-4-chlorbenzol	4-Methoxymandelsäure	—	600**
21	N-Benzyl	4-Methoxyphenylmilchsäure	—	1500
22	N-p-Methoxybenzyl	4-Methoxyphenylmilchsäure	—	2200
23	N-(3,4-dimethoxybenzyl)-	4-Methoxyphenylmilchsäure	—	2000
24	N-(4-Chlorbenzyl)-	4-Methoxyphenylmilchsäure	—	2500
25	N-(4-Dimethyl- aminobenzyl)-	4-Methoxyphenylmilchsäure	—	2500
26	N-(3,4-Dimethoxy- phenyläthyl)-	4-Methoxyphenylmilchsäure	—	4000

* Bei der Synthese von **1** und **2** wurde 1,1 Mol o-Phenylendiamin mit 1 Mol Carbonsäure umgesetzt, bei **21**, **22** und **23** war die Carbonsäure mit 1,05 Mol, bei **24**, **25** und **26** mit 1,1 Mol im geringen Überschub vorhanden. Alle anderen Ansätze waren 1 Mol Diamin + 1 Mol Carbonsäure. Unter ml ist die Menge der auf diese Ansätze verwendeten 4*n*-HCl angegeben. Zur Aufarbeitung wurde nach dem Erkalten mit NH₃ gefällt und umkristallisiert. Bei **11**, **17** und **24** wurde das abgeschiedene Öl mit Ammoniak verrieben, bei **20** mit Benzol aufgenommen. Die in dieser Tabelle nicht aufgenommenen Verbindungen findet man in den folgenden Tabellen.

** Nach Eindampfen der frischen Reduktionslösung.

Aus Mutterlaugen 17,5 g leichter löslicher Teil, d. i. 2-[(β-4-Methoxyphenyl-β-phenyl-α-keto)-äthyl]-benzimidazol. Schmp. 184—186°.

2-[-(β-4-Methoxyphenyl-α-keto)-äthyl]-benzimidazol, C₁₆H₁₄N₂O₂ (**36**)

a) 4800 ml Cyclohexanon, 6000 ml Toluol und 154 g 2-[(β-Methoxyphenyl-α-hydroxy)-äthyl]-benzimidazol (**9**) wurden am absteigenden Kühler erhitzt, bis im Destillat keine Wasserspuren mehr vorhanden waren. Zur etwas abgekühlten Lösung wurden 300 g Aluminium-iso-propylat zugefügt, das Gemisch

¹² Vgl. A. Ofner, Helv. Chim. Acta **18**, 951 (1935).

¹³ W. Wislicenus und K. Eble, Ber. deutsch. chem. Ges. **50**, 253 (1917).

¹⁴ Vgl. F. Sachs und W. Lewin, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 3571 (1902).

¹⁵ H. Dahn, Experientia **10**, 245 (1954); A. J. L. Buckle, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 3981.

¹⁶ Vgl. S. S. Jenkins, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 2341 (1931).

¹⁷ Vgl. E. Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 3173 (1904).

¹⁸ Vgl. ¹⁵.

und 2-(α -Hydroxy-alkylphenyl)-benzimidazole

Rückflußdauer, Stdn.	Reinigung	Ausb., % d. Th.
8	3mal Alkohol—Wasser (1 : 2)	65
8	3mal Alkohol—Wasser (1 : 2), 1mal Essigsäure	44,5
5	4mal Alkohol	50
5	2mal Essigsäure, 1mal Alkohol	45
4	3mal Isoprop., 2mal Alkohol—Wasser	20
4	3mal Eisessig	47
5	aus verd. Essigsäure mit NH ₃ fällen, fraktioniert umkrist.	37
6	aus 50proz. Essigsäure, abwechselnd mit Isopropylalk.	52
4	Alkohol, 3mal Essigsäure—Wasser (1 : 1)	52
0,5	4mal Redest., 190—195°/0,001 (Luftbad)	56
8	4mal Dioxan	57
4	1mal verd. Essigsäure, 2mal Alkohol	34,5
4	2mal Alkohol, 2mal verd. Essigsäure	8,5
8	3mal Alkohol	33
10	Dioxan, Alkohol, verd. Essigsäure	28
8	3mal Alkohol	34

15 Stdn. unter Feuchtigkeitsverschluß am Rückflußkühler gekocht. Dann wurden vorsichtig 80 ml Wasser zugefügt, die Lösung noch heiß abgesaugt, mit Toluol nachgewaschen. (Der Rückstand enthält im Aluminiumhydroxyd 85 g unumgesetztes Ausgangsmaterial.)

Aus dem abgekühlten Filtrat wurde weiteres Ausgangsmaterial abfiltriert, Toluol und Cyclohexanon abdestilliert, zuletzt im Vak. bei 150°.

Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, die filtrierte Lösung vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand destilliert.

Das zwischen 165 und 215°/0,15 aufgefangene, zähe Öl wurde aus wenig Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 28,5 g (41,5% d. Th.) gelbliche Kristalle. Schmp. 154—155° (9).

b) 120 g K wurden in 5000 ml über Na absolutiertem *tert.*-Butylalkohol unter völligem Wasserabschluß gelöst. Eingedampft, vom Rückstand 2mal etwa 800 ml Toluol nachdestilliert.

Von 268 g 2-[(α -Hydroxy- β -4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazol (9), 1800 g Benzophenon absol. und 6 l absol. Toluol wurden zur Erzielung völliger Wasserfreiheit 1 l Toluol abdestilliert. Die heiße Toluol-Lösung wurde mit Stickstoff, der sorgfältig über Schwefelsäure, Natronkalk, KOH und Anhydronen getrocknet war, zu dem *tert.*-Butylat gedrückt. Es wurde mit 1 l Toluol nachgespült und aus dem Gemisch unter Durchleiten von Stickstoff nochmals 1 l Toluol abdestilliert, um letzte Spuren Wasser zu vertreiben. Das Gemisch wurde unter Durchleiten von N₂ 24 Stdn. rückfließend gekocht. Die anfangs dunkelgrüne Lösung färbte sich gelb. Nach Abkühlen wurden 3 l Wasser zugesetzt und durchgeschüttelt, bis der Kolbeninhalt homogen erschien. Die Lösung wurde filtriert, Filtrerrückstand (enthält nichtumgesetztes Ausgangsmaterial) mit Toluol gewaschen.

Das Filtrat wurde mit 600 ml konz. HCl versetzt und durchgerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit 1 l NH₃ (1:4) digeriert und neuerlich abgesaugt.

Tabelle 5. 2-Alkylphenyl-benzimidazole.

Verb. Nr.	o-Phenylendiamin	Menge, Mol	Iminoäther-Chlorhydrat aus*	Menge Mol	Solvens, ml**
3	unsubst.	1	Anisaldehydcyanhydrin	1	D, 1000
4	N-Diäthylaminoäthyl	1	Anisaldehydcyanhydrin	1,08	X, 550
5	unsubst.	1,1	p-Chlorbenzaldehydcyanhydrin	1	D, 3600
6	unsubst.	1,15	p-Nitrobenzaldehydcyanhydrin	1	D, 3000
7	unsubst.	1,15	Phenylacetaldehydcyanhydrin	1	D, 600
16	4,5-Dimethoxy-	1,15	p-Chlorbenzaldehydcyanhydrin	1	D, 1800
18	N-(β -Hydroxyäthyl)-	1,1	Anisaldehydcyanhydrin	1	D, 2500
19	1-(β -Hydroxyäthyl-amino)-2-amino-4-nitro-benzol	1	Anisaldehydcyanhydrin	1	D, 1725

* Die Iminoäther-Chlorhydrate wurden im jeweils angegebenen Solvens durch Zugabe von 1 Mol absol. Alkohol und Einleiten von HCl-Gas unter Eiskühlung hergestellt.

** D = Dioxan, X = Xylol.

Durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol: weiße Kristalle. Schmp. 154—155°. Ausb. 165 g = 68% d. Th.

1-Diäthylaminoäthyl-2-[(β -4-methoxyphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol,
 $C_{22}H_{27}N_3O_2$ (40)

255 g 2-[(β -4-Methoxyphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol (36), 255 g frisch dest. β -Diäthylaminoäthylchlorid, 255 g feinst gepulv., geglühtes K_2CO_3 in 1200 ml Toluol unter Vibrieren 14 Stdn. rückfließend gekocht. Filtrierte Lösung mit HCl (1:2) extrahiert, Auszug mit NH_3 alkalisch gestellt, Base in Benzol aufgenommen, Lösungsmittel vertrieben; die rohe Base wird als gelbes Öl, vom Sdp._{0,3} 210—215° (Badtemp. 230—240°) erhalten. Sie kristallisiert beim Anreiben mit Isopropylalkohol. 2mal daraus umkristallisiert, in 6 l Toluol aufgenommen, Spuren unumgesetztes Ausgangsmaterial abgesaugt. Nach Einengen nochmals aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle. Schmp. 82—83°. Ausb. 165 g.

(Synthesen mit Iminoäther-Chlorhydraten)

Reakt.- Bedingungen	Aufarbeitung	Reinigung	Ausb. % d. Th.
4 Stdn. Rfk.	Nach Absaugen Lösung eingengt	3mal aus Dioxan umkrist.	weiße Krist. 75
24 Stdn. ZiTemp., dann 6 Stdn. Rfk.	Extraktion mit HCl 1 : 1, Base mit NH ₃ freigesetzt, mit CH ₂ Cl ₂ extrahiert	Dest. 212°/0,3	HCl-Salz aus Isopropylalk. 25,6
4 Stdn. Rfk.	Filtr. Lösung eingengt	3mal aus Dioxan umkrist.	weiße Krist. 46
4 Stdn. Rfk.	Filtr. Lösung auf 1/5 eingengt	Umkrist. aus Dimethylformamid-H ₂ O, 3mal Alkohol	hellgelbe Krist. 48
Unter Eiskühlung vereinigt, dann 5 Stdn. Rfk.	Filtr. Lösung mit NH ₃ alkal. gestellt	Krist. mit Äther gewaschen, 3mal Alk.-H ₂ O umkrist.	weiße Krist. 43
4 Stdn. Rfk.	Lösung auf 1/3 eingengt, Krist. mit NH ₃ verrieben	Umkrist. aus 80proz. Alk., Dioxan-Wasser 1 : 1, z-Propanol	weiße Krist. 67
1 Stde. Rfk.	Lösung auf 1/3 eingengt, mit NH ₃ -Öl. In Benzol aufgenommen, über HCl gereinigt	Dest. 230°/0,05. Krist. aus Azeton	weiße Krist. 68
4 1/2 Stdn. Rfk.	Abgedampft. Öl mit Ammoniak behandelt	Umkrist. 4mal Dioxan, 1mal Alk.	hellgelbe Nadeln 16

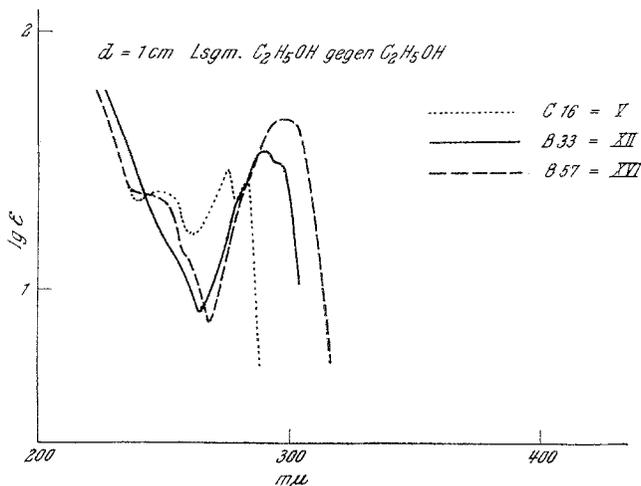
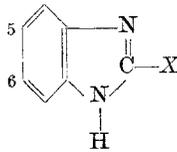


Abb. 1.

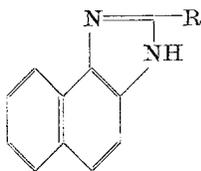
2-(α -Hydroxyäthyl)-3H-naphth[1,2-d]imidazol, C₁₃H₁₂N₂O (49)

50 g 1,2-Naphthylendiamin wurden im Vak. mit 63,5 g 90proz. Milchsäure im Ölbad (130°, steigend auf 150°) 4 Stdn. erhitzt. Die zähschmierige Sub-

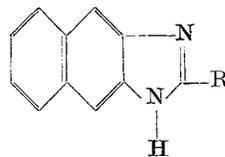
Tabelle 6. 2-(α -Oxo)-aralkyl-benzimidazole durch Dehydrierung aus

Oxoverbindung Nr.	X im Ausgangsmaterial	Dehydrierungs- Mittel/Menge in Mol pro 1 Mol Verbindung	Lösungsmittel	Reaktions- dauer, Stdn.
27	$\text{—CH} \cdot \text{CH}_3$ $\quad \text{OH}$	$\text{CrO}_3, \frac{2}{3} + 10\%$	1000 ml Eisessig + 21 ml Wasser	1, H ₂ O-Bad
28	$\text{—CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \text{OH}$	$\text{SeO}_2, \frac{1}{2}$	1200 ml Eisessig + 25 ml Wasser	8, Rfk.
	$\text{—CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{SeO}_2, 1$	1200 ml Eisessig + 40 ml H ₂ O	60, Rfk.
30	$\text{—CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$ $\quad \text{OH} \quad (p)$	$\text{CrO}_3, 0,853$	1000 ml Eisessig + 15 ml H ₂ O	einige Min. aufgekocht
32b	$\text{—CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{SeO}_2, 1$	1300 ml Eisessig + 40 ml H ₂ O	60, Rfk.
37	$\text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \text{OH}[\text{5-OCH}_3]$	$\text{SeO}_2, \frac{1}{2}$	1300 ml Eisessig + 25 ml H ₂ O	3, Rfk.
38	$\text{—CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{Cl} \quad (p)$ $\quad \text{OH}[\text{5,6-(OCH}_3)_2]$	$\text{SeO}_2, 1$	1500 ml Eisessig + 50 ml H ₂ O	5, Rfk.

stanz wurde mit $3\frac{1}{2}$ l Wasser ausgekocht, die Lösung über Kohle filtriert und mit NH_3 alkalisch gestellt. Das ausgefällte Produkt wurde noch 2mal aus je 3 l Wasser unter Zugabe von wenig Essigsäure und nachheriger Neutralisation umkristallisiert. Ausb. 17 g sehr feine, weiße Blättchen. Schmp. 221°.



49 (= B 78): R = CHOH—CH_3
50 (= B 79): R = CO—CH_3



51 (= B 80): R = CHOH—CH_3
52 (= B 81): R = CO—CH_3

2- α -Hydroxy-aralkyl-benzimidazolen und 2-Benzylbenzimidazolen

Aufarbeitung	Reinigung		Ausb.
Nach 48 Stdn. Krist. abgesaugt, Mutterlauge auf $\frac{1}{3}$ eingengt	3mal Eisessig, 2mal Dioxan/Wasser	zitronengelbe Nadeln, <i>Phenylhydrazon</i> : Schmp. 268—269°	21%
Se abgesaugt. Über Säure— Ammoniak gereinigt	Dioxan-Wasser		90%
Se abgesaugt. 35% Ausgangs- material rückgewonnen	fraktioniert umkrist. aus Dioxan/Wasser	<i>Phenylhydrazon</i> : Schmp. 185—186°	80% des umges. Ausg.- Mat.
Auf 10 l Wasser gegossen. Nach längerem Stehen krist.	2mal Dioxan	gelbl. Nadeln, <i>Phenylhydrozon</i> : Schmp. 215—218°	54%
20 g Se abfiltriert. 70,5% Aus- gangsmaterial rückgewonnen	8mal fraktioniert aus Essigsäure umkrist.	Vgl. 32a , siehe ausführliche Vor- schrift: S. 659	92% auf umges. Ausg.- Mat.
Se abfiltriert, auf $\frac{1}{3}$ eingengt	3mal aus 50proz. Essigsäure umkrist.	gelbe Krist.	62%
Se abfiltriert	3mal aus Alkohol	gelbe Nadeln	82%

2-(α -Oxo-äthyl)-3H-naph[1,2-d]imidazol, C₁₃H₁₀N₂O (50)

14 g α -Hydroxyäthyl-naphtimidazol (**49**) wurden in 50 ml Eisessig bei Raumtemp. mit einer Lösung von 4,8 g CrO₃ in 50 ml Eisessig und 2 ml Wasser in kleinen Portionen versetzt. Nach 2stdg. Erwärmen am Wasserbad wurde durch Wasserzugabe auf etwa 1 l verdünnt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und 3mal aus Isopropylalkohol—Wasser (1:2) umkristallisiert. Die noch braune Substanz wurde im Hochvak. (0,001 Torr) sublimiert, anschließend noch 2mal aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Weiße Nadeln. Schmp. 181—190° (geringe Zersetzung). Ausb. 6 g.

2-(α -Hydroxyäthyl)-1H-naph[2,3-d]imidazol, C₁₃H₁₂N₂O (51)

20 g Naphthylen-2,3-diamin, 12,7 g 90proz. Milchsäure, 90 ml konz. HCl und 145 ml Wasser wurden 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die siedende Lösung wurde mit Kohle filtriert, abgekühlt und mit NH₃ neutralisiert. Die abgeschiedenen Kristalle wurden 3mal aus Alkohol umkristallisiert. 17 g weiße Nadeln. Schmp. 244—246°.

Tabelle 7. Alkylierungen der 2- α -

Alkylierungs- produkt	aus (2- α -Oxo- benzimidazol), Menge	Alkylierungsmittel	Menge	Lösungsmittel	K ₂ CO ₃ g
29	28	ausführl. Vorschrift: S. 649			
31	30 1 Mol	β -Diäthylamino-äthyl- chlorid	1 Mol + 5%	1250 ml Xylol	280
33		ausführl. Vorschrift: S. 649			
35	34 1 Mol	β -Diäthylaminoäthylchlorid	1 Mol + 5%	1200 ml Toluol	145
39	37 1 Mol	β -Diäthylaminoäthylchlorid	2 Mol	3200 ml Xylol	145
40		ausführl. Vorschrift: S. 656			
41	38 1 Mol	β -Diäthylaminoäthylchlorid	1,5 Mol	2400 ml Toluol	190
42	36 1 Mol	β -Chloräthanol	3 Mol	2000 ml Toluol	434
43	36 1 Mol	4-Methoxy-benzylchlorid	1 Mol + 10%	1200 ml Toluol	520
44	36 1 Mol	3,4-Methylenedioxy-benzyl- chlorid	1,8 Mol	1650 ml Toluol	520
45	36 1 Mol	β -Phenyläthylchlorid	2 Mol	1600 ml Toluol	530
46	36 1 Mol	β -(4-Methoxyphenyl)- äthylchlorid	2 Mol	1600 ml Toluol	530
47	36 1 Mol	β -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- äthylchlorid	2 Mol	1600 ml Toluol	530
48	36 1 Mol	β -Piperidinoäthylchlorid	$\frac{1}{2}$ Mol	1200 ml Toluol	120

oxo-benzimidazole

Reakt. Zeit, Stdn.	Aufarbeitung		Ausbeute
7, Rfk.	Mit HCl 1:4 ausgeschüttelt. Base mit NH ₃ freigemacht, in Benzol aufgenommen.	Chlorhydrat mit berechneter Menge alk. HCl. Umkrist. Isopropylalkohol, weiße Nadeln	68%
6, Rfk.	Mit Wasser versetzt, Toluol abgetrennt, dest.	gelbes Öl, Sdp. 245°/0,05, mit alkoh. Salzsäure <i>Chlorhydrat</i> . weiße Nadeln aus Isopropylalkohol	70%
7, Rfk.	Mit Wasser versetzt, Xylol abgetrennt, abdest. Base bei 180 bis 190°/0,02 dest.	Base in 30 l Petroläther gelöst. Ausgangsmaterial abfiltriert. Base redestill.	70%
8, Rfk.	Mit Wasser versetzt, Toluol mit HCl (1:4) geschüttelt. Abgeschied. Chlorhydrat aus Wasser umkrist.	Chlorhydrat Schmp. 220—223°, daraus mit NH ₃ Base als zähes Öl	68%
20, Rfk.	Salze abgesaugt, mit Toluol gewaschen. Schmierige Kristalle aus Toluol	2mal aus Benzol umkrist., Base dest. 190—210°/0,3 3mal aus Isoprop. umkrist.	65%
17, Rfk.	Salze und 210 g Ausgangsmat. abfiltriert. Toluol abdest., Base. Sdp. 175—190°/0,06	Aus Essigester, Isoprop., Methanol umkrist., weiße Kristalle	30% auf umges. Ausg.-Mat.
18, Rfk.	Salze und 110 g Ausgangsmaterial abfiltriert. Base bei 230 bis 240°/0,4 dest.	Aus Isopropylalkoh., Petroläther, Isopropylalkoh. umkrist. weiße Kristalle	32% auf umges. Ausg.-Mat.
16, Rfk.	Salze und 124 g Ausgangsmaterial abgesaugt. Base krist. aus eingeeengter Lsg.	3mal aus Isopropylalkoh., umkrist., weiße Kristalle	45% auf umges. Ausg.-Mat.
19, Rfk.	Salze und 210 g Ausgangsmaterial abgesaugt. Nach Abdest. des Toluol zähflüssiger Rückstand	Krist. bei Anreiben mit Isopropylalkohol, 3mal umkrist. weiße Kristalle	50% auf umges. Ausg.-Mat.
16, Rfk.	Salze und 94 g Ausgangsmaterial abgesaugt. Toluol und überschüss. Phenyläthylchlorid im Vak. abdest.	Base im Hochvak. dest., 3mal aus Methanol umkrist.	32% auf umges. Ausg.-Mat.
10, Rfk.	Filtrierte Toluollösung mit HCl (1:2) geschüttelt. Aus abgedehntem HCl-Salz Base mit NH ₃ freigemacht	Zähes Öl, Sdp. 210—220°/0,05. Aus Petroläther-Isopropylalkohol (1:1) umkrist. Redest. im Vakuum. 3mal aus Isopropylalkohol umkrist.	30% auf umges. Ausg.-Mat.

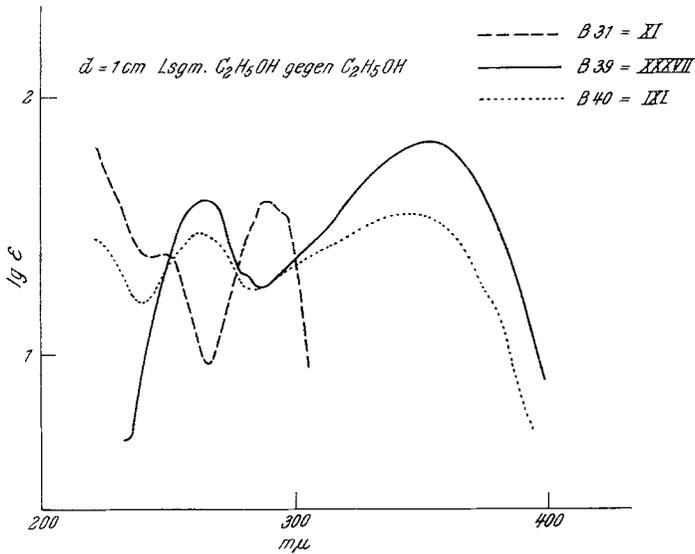


Abb. 2.

2-(α -Oxo-äthyl)-1H-napht[2,3-d]imidazol, $C_{13}H_{10}N_2O$ (52)

14 g 2-(α -Hydroxy-äthyl)-1H-napht[2,3-d]imidazol (51) wurden in 50 ml Eisessig mit einer Lösung von 4,8 g CrO_3 in 50 ml Eisessig + 2 ml Wasser in 3 Portionen versetzt. Leichte Erwärmung. Nach 2stdg. Erhitzen im Wasserbad wurde mit 500 ml Wasser verdünnt und mit NH_3 auf etwa pH 4 abge-

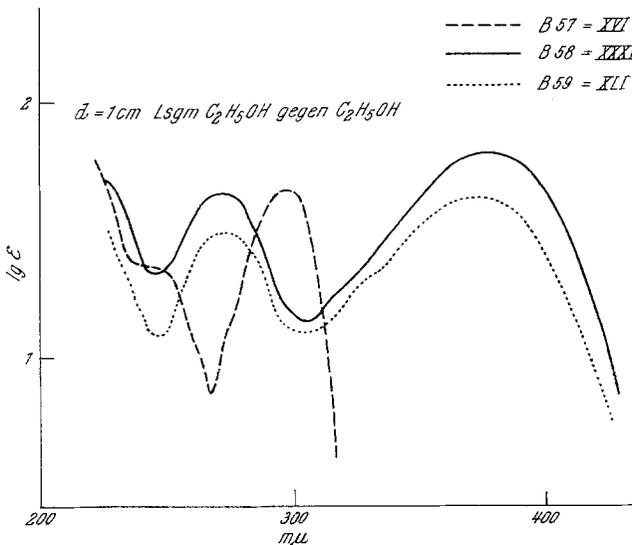


Abb. 3.

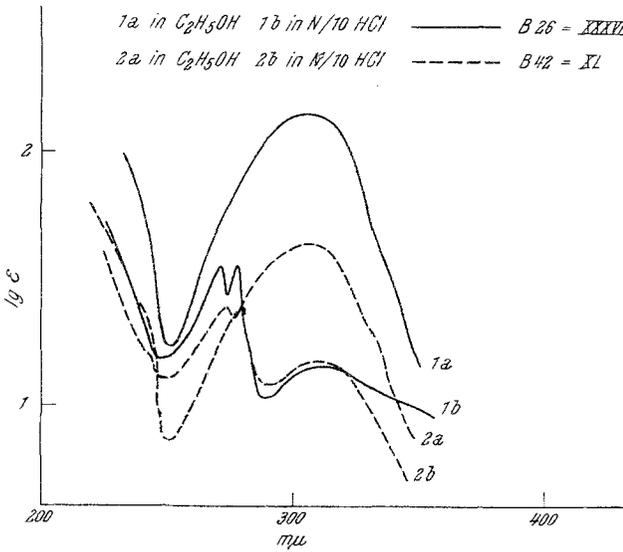


Abb. 4.

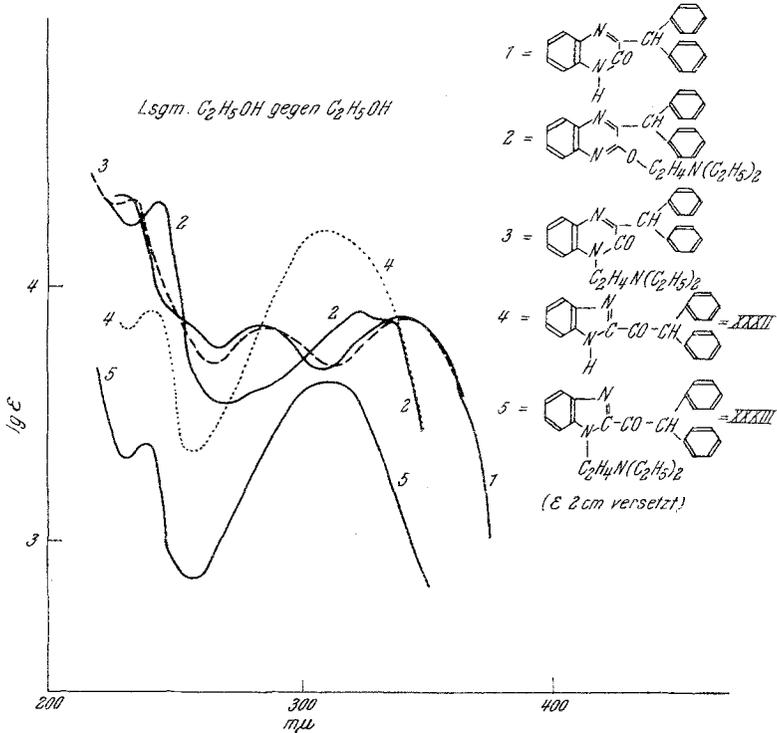


Abb. 5.

stumpft. Die ausgefallenen Kristalle wurden 2mal aus Isopropylalkohol-Wasser (1:1) umkristallisiert. Die noch immer braune Substanz wurde in 6,5*n*-HCl gelöst, über Kohle filtriert und mit NH₃ gefällt. Nach weiterem 2maligem Umkristallisieren 6 g weiße Kristalle. Schmp. 225°.

Die UV-Spektren der 2- α -Hydroxy-benzimidazole ergeben bei Substitution am Stammenzolkern eine Verschiebung der Absorptions-Maxima von etwa 16 m μ für eine, 24 m μ für zwei Methoxyl-Gruppen bei völliger Erhaltung des Kurventypus (5, 12, 16) (Abb. 1, S. 657; in allen Abb. stehen die Formelnummern in röm. Zahlen!).

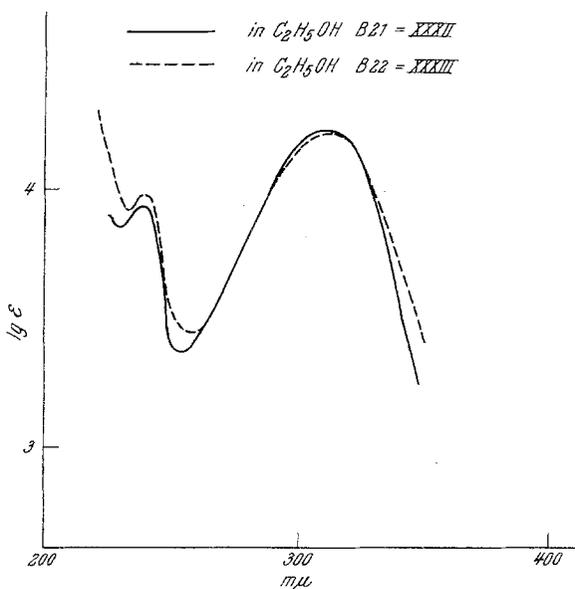


Abb. 6.

Dehydrierung der α -Hydroxyl-Gruppe zu den Ketoverbindungen ergibt eine typische Verschiebung des Kurvenverlaufes: Die Hydroxyverbindungen **11** und **16** zeigen ausgeprägte, breite Maxima bei 290 bzw. 300 m μ und weniger ausgeprägte bei 250 bzw. 255 m μ . Die entsprechenden α -Ketoverbindungen **37** und **38** geben breite, starke Maxima bei 355 bzw. 378 m μ und schmalere bei 266 bzw. 275 m μ .

Der Kurvenverlauf wird durch Substitution am Stickstoff 1 nicht verändert (**39** und **41**) (Abb. 2 und 3). Erwartungsgemäß sind die UV-Spektren der 2- α -Ketobenzimidazole auch weitgehend unabhängig davon, ob in der Seitenkette ein aliphatischer Rest, wie in **27**, oder ein aromatischer, wie in **28**, folgt. Das UV-Spektrum des 2-[(α -Keto- β -4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazols (**36**) zeigt ein breites Maximum bei 306 m μ , welches durch Substitution in 1 nicht verändert wird. In salzsaurer Lösung ergaben sich zwei scharfe Maxima bei 272 und 278 m μ , die auch in der entsprechenden 1-Diäthylaminoäthyl-Verbindung bei 274 und 280 m μ vorhanden sind (Abb. 4). Die Kurven sind identisch mit jenen der 2- α -Keto-benzimidazol-Anteile, die durch Dünnschicht-Chromatographie aus den Kondensations-Produkten von o-Phenylendiamin bzw. N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin mit 4-Methoxy-phenyl-

brenztraubensäure abgetrennt werden konnten. Wie bereits früher beschrieben¹, unterscheiden sich die UV-Spektren der isomeren 2-Chinoxalone und deren N-1-Alkylierungs-Derivate bzw. 2-Enol-äther von den 2- α -Keto-benzimidazolen und deren 1-Alkylierungsprodukten in charakteristischer Weise, wie am Beispiel der Diphenylderivate gezeigt werden kann:

Die Chinoxalone ergeben ein flaches Maximum bei 335 und je eines bei 284 und 228 m μ . N-1-Alkylierung verändert den Kurvenverlauf nicht, während die Enoläther stark verschobene Spektren ergeben (vgl. 1, 2 und 3, Abb. 5).

Die Keto-benzimidazole dagegen ergeben hohe Maxima bei etwa 310 bis 315 m μ und weniger ausgeprägte bei etwa 238 m μ . Auch hier wird bei Substitution am Stickstoff der Kurvenverlauf nicht geändert (typische Kurven: Abb. 5).

In Abb. 6 ist der unveränderte Kurvenverlauf der Verbindungen **32** und des 1-Diäthylaminoäthyl-Derivates **33** nochmals dargestellt.

In Tab. 1 sind IR-Spektren des 2-(α -Hydroxy-4-methoxy-benzyl)-benzimidazols (**3**), des homologen 2-[(α -Hydroxy- β -4-methoxyphenyl)-äthyl]-benzimidazols (**9**), des Dehydrierungsproduktes von **3** (= 2-(4-Methoxybenzoyl)-benzimidazol, **30**), des homologen Dehydrierungs-Produktes 2-[(β -4-Methoxyphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazols (**36**) sowie der N-1-alkylierten Verbindungen {1-Diäthylaminoäthyl-2-(4-methoxy-benzoyl)-benzimidazol, **31**, und 1-Diäthylaminoäthyl-2-[(β -4-Methoxyphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazol (**40**)} zusammengestellt. Zum Vergleich mit den bereits früher mitgeteilten Spektren der Diphenyl-Derivate ist auch das des 2-[(β -Diphenyl- α -keto)-äthyl]-benzimidazols angegeben (**32**). Das Keto-Benzimidazol **36** ist isomer dem von *Derkosch*³ untersuchten 3-p-Methoxybenzyl-chinoxalon-2; die Verbindung **40** ist isomer dem 1-Diäthylaminoäthyl-3-(4-methoxybenzyl)-chinoxalon-(2) derselben³ Arbeit.

Die IR-Spektren der aus dem Reaktionsprodukt hoch reiner p-Methoxyphenyl-brenztraubensäuren mit o-Phenylendiamin bzw. N-Diäthylaminoäthyl-o-phenylendiamin durch Dünnschicht-Chromatographie isolierten Nebenprodukte waren identisch mit denen von **36** bzw. **40**, womit der dritte beschriebene Reaktionsweg bewiesen erscheint. Bei dieser Reaktion entsteht das 2-Keto-benzimidazol nur in sehr kleinen Mengen, während bei Verwendung von Diphenylbrenztraubensäure die Bildung des Keto-benzimidazols bereits überwiegt (**32**).

Wie schon bei *Derkosch* angegeben, erlaubt die nahezu unveränderte Lage und Intensität der CO-Banden sowie der nahezu identische Verlauf der UV-Kurven der nachträglich alkylierten 2- α -Keto-benzimidazole **40** und **48** den sicheren Schluß, daß die Alkylierung am N-1 eingetreten ist.

Die Verbindungen gaben bei der Analyse C, H-, O-, N- (und gegebenenfalls Halogen)-werte, die mit der angegebenen Formel innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmten.