

gelassen. Die Farbe der Reaktionslösung verblaßt nach Gelb. Nach Eintragen in Wasser und Umkristallisieren aus Cyclohexan werden 0.08 g *Monoxim* vom Schmp. 166° erhalten.

$C_{13}H_{21}NO_2$ (223.3) Ber. C 69.92 H 9.48 N 6.27 Gef. C 69.69 H 9.70 N 6.27

3.5-Di-tert.-butyl-cyclopentandion-(1.2) (VI) aus V: 0.15 g V werden in Eisessig mit überschüss. Zinkstaub auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung entfärbt sich schnell. Nach Eingießen in Wasser werden 0.08 g Rohprodukt erhalten; farblose Nadeln vom Schmp. 107° (aus verd. Methanol). Die Verbindung gibt mit Eisenchlorid eine grüne Farbreaktion und zeigt mit nach CAMPBELL⁵⁾ dargestelltem VI keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{13}H_{22}O_2$ (210.3) Ber. C 74.24 H 10.54 Gef. C 74.26 H 10.35

2.4-Di-tert.-butyl-glutaconsäure (VII): 0.20 g V in 10 ccm Methanol werden mit 4 ccm 1 n Na_2CO_3 und einigen Tropfen 30-proz. H_2O_2 einige Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Reaktionslösung farblos geworden ist. Nach Einengen i. Vak. auf einige ccm wird das Reaktionsprodukt mit 1 n H_2SO_4 ausgefällt. 0.13 g Rohprodukt ergeben nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Eisessig 0.03 g vom Schmp. 183–184°. Die Verbindung gibt mit 2.4-Di-tert.-butyl-glutaconsäure, dargestellt nach H. SCHULZE und W. FLAIG⁷⁾, keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{13}H_{22}O_4$ (242.3) Ber. C 64.44 H 9.15 Gef. C 64.67 H 9.18

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. **575**, 231 [1952].

WALTER RIED und FRIEDRICH GRÜLL¹⁾

Notiz zur Darstellung der 2-[α -Amino-alkyl]-benzimidazole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 19. Oktober 1959)

Die Synthese von 2-[α -Amino-alkyl]-benzimidazolen durch thermische Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Carbobenzoxymino-*n*-Fettsäuren wird beschrieben.

Die Veröffentlichung von M. MENGELBERG²⁾ veranlaßt uns, einige Ergebnisse über die Darstellung und Eigenschaften von 2-[α -Amino-alkyl]-benzimidazolen bekannt zu geben, die wir im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen in der heterocyclischen Reihe erzielten.

Wir können die i. c.²⁾ gemachten Angaben bestätigen, wonach die Synthese dieser Verbindungen durch Verschmelzen von *o*-Phenylendiamin mit *N*-Benzoyl-aminosäuren³⁾ vor allem bei den höheren Gliedern unbefriedigend verläuft.

Die thermische Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit *N*-Cbo- α -Aminosäuren führt bei 120–130° zu den gewünschten 2-[*N*-Cbo- α -Amino-alkyl]-benzimidazolen.

Zur Erzielung befriedigender Ausbeuten ist der angegebene Temperaturbereich strikt einzuhalten. Es wurden die in Tab. I aufgeführten homologen 2-[*N*-Cbo- α -Amino-*n*-alkyl]-benzimidazole dargestellt.

¹⁾ F. GRÜLL, Diplomarb. Univ. Frankfurt a. M. 1958.

²⁾ M. MENGELBERG, Chem. Ber. **92**, 977 [1959].

³⁾ G. K. HUGHES und F. LIONS, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales **71**, 209 [1938]; R. CRAWFORD und J. T. EDWARD, J. chem. Soc. [London] **1956**, 673.

Tab. 1. Übersicht über die dargestellten 2-[N-Cbo- α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole

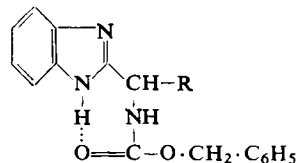
| Nr. des Experiments | N-Cbo-DL-Aminosäuren | 2-[Cbo- α -Amino-n-alkyl]-benzimidazol | Aussehen und Schmp. | Ausbeute % d. Th. | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|---------------------|-----------------------------------|---|-----------------------|-------------------|--|--|
| I | -glycin | -methyl | farbl. Nadeln 132° | 67 | $C_{10}H_{15}N_3O_2 \cdot H_2O$ (299.3) | Ber. 64.20 5.73 14.04 Gef. 64.49 5.98 13.98 |
| II | - α -alanin | -äthyl | farbl. Nadeln 204° | 58 | $C_{17}H_{17}N_3O_2$ (295.3) | Ber. 69.13 5.80 14.23 Gef. 69.33 6.05 14.33 |
| III | - α -aminobuttersäure | -propyl | farbl. Nadeln 198° | 52 | $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (309.4) | Ber. 69.33 6.05 14.33 Gef. 69.33 6.05 14.33 |
| IV | -norvalin | -butyl | farbl. Nadeln 179° | 32 | $C_{19}H_{21}N_3O_2$ (323.4) | Ber. 69.33 6.05 14.33 Gef. 69.33 6.05 14.33 |
| V | -norleucin | -pentyl | farbl. Nadeln 196° | 24 | $C_{20}H_{23}N_3O_2$ (337.4) | Ber. 69.33 6.05 14.33 Gef. 69.33 6.05 14.33 |
| VI | - α -amino-n-önanthensäure | -hexyl | farbl. Nadeln 155° | 14 | $C_{21}H_{25}N_3O_2$ (351.4) | Ber. 69.33 6.05 14.33 Gef. 69.33 6.05 14.33 |
| VII | - α -amino-n-caprylsäure | -heptyl | farbl. Nadeln 160° | 8 | $C_{22}H_{27}N_3O_2$ (365.5) | Ber. 69.33 6.05 14.33 Gef. 69.33 6.05 14.33 |

Tab. 2. Übersicht über die dargestellten Dihydrobromide der 2-[α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole

| Nr. des Experiments | Dihydrobromide der 2-[α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole | Schmp. | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse N | Schmp. Pikrate (Zers.) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse N |
|---------------------|---|-----------------|--|--------------------------|------------------------|--|--------------------------|
| Ia | -methyl | 272° | $C_8H_9N_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$ (327.0) | Ber. 12.85 Gef. 12.76 | 216° | $C_8H_9N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7 \cdot H_2O$ (394.3) | Ber. 21.23 Gef. 21.32 |
| IIa | -äthyl | 253° | $C_9H_{11}N_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$ (341.0) | Ber. 12.32 Gef. 12.26 | 210° | $C_9H_{11}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7 \cdot H_2O$ (408.4) | Ber. 21.54 Gef. 21.83 |
| IIIa | -propyl | 248° | $C_{10}H_{13}N_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$ (355.1) | Ber. 11.83 Gef. 11.81 | 234° | $C_{10}H_{13}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7 \cdot C_2H_5OH$ (450.4) | Ber. 18.66 Gef. 18.56 |
| IVa | -butyl | 308° (Zers.) | $C_{11}H_{15}N_3 \cdot 2HBr$ (351.1) | Ber. 11.97 Gef. 12.20 | 232° | $C_{11}H_{15}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7 \cdot C_2H_5OH$ (464.4) | Ber. 18.10 Gef. 18.04 |
| Va | -pentyl | 208° | $C_{12}H_{17}N_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$ (383.1) | Ber. 10.97 Gef. 11.23 | 218° | $C_{12}H_{17}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (432.4) | Ber. 19.44 Gef. 19.48 |
| VIa | -hexyl | 248° | $C_{13}H_{19}N_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$ (397.1) | Ber. 10.58 Gef. 10.65 | 212° | $C_{13}H_{19}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (446.4) | Ber. 18.83 Gef. 18.79 |

Der Carbobenzoxy-Rest wurde mit Bromwasserstoff/Eisessig abgespalten, da die katalytische Hydrierung erfolglos verlief. Den Grund für die schwere Angreifbarkeit durch katalytisch erregten Wasserstoff sehen wir in einer Wasserstoffbrückenbindung (nebenstehende Formel).

Bei der Spaltung wurden die in der Tab. 2 aufgeführten Dihydrobromide der 2-[α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole erhalten. Analog der Methode von G. K. HUGHES und F. LIONS³⁾ versuchten wir, aus der wäßrigen Lösung der Dihydrobromide durch Neutralisation mit K_2CO_3 die freien



2-[α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole darzustellen. Aus der wäßrigen Lösung schieden sich die Basen nicht ab; sie wurden deshalb durch Ausschütteln mit n-Butanol extrahiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum sublimierten die freien 2-[α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole in farblosen Kristallen. Abgesehen von 2-Aminomethyl-benzimidazol, das ein gut krist. Hydrat bildet⁴⁾, sind die höheren Homologen so hygroskopisch, daß sie an der Luft sofort zerfließen. Wir haben sie deshalb als Pikrate charakterisiert.

Wir danken dem FONDS DER CHEMIE für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der 2-[Cbo- α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole (Experimente I–VII): 0.02 Mol *o*-Phenylendiamin werden mit 0.03 Mol der jeweiligen Cbo- α -Aminofettsäure langsam auf 120–130° erhitzt. Nach 6–8stdg. Kondensation bei dieser Temperatur wird die nach dem Abkühlen erstarrte Schmelze in Alkohol gelöst, die Lösung mit Aktivkohle gekocht, das Filtrat mit einigen Tropfen konz. Ammoniak neutralisiert und anschließend mit Wasser verdünnt, wobei das Kondensationsprodukt ausfällt. Dieses wird mehrmals aus Alkohol umkristallisiert.

Spaltung der 2-[Cbo- α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole mittels Eisessig/HBr (Experimente Ia–VIa): 0.02 Mol der Substanzen I–VI werden in 10 ccm mit HBr gesättigten Eisessig bei Raumtemperatur eingetragen. Nach 1 Sde. läßt die sofort einsetzende CO_2 -Entwicklung merklich nach; man führt die Reaktion bei 40° zu Ende. Nach Zugabe von 15 ccm Alkohol fällt man mit Äther die Dihydrobromide aus. Sie kristallisieren bis auf die Butyl-Verbindung als Monohydrate.

Da die freien 2-[α -Amino-n-alkyl]-benzimidazole, die man durch Freisetzen mittels K_2CO_3 -Lösung und anschließender Extraktion mit n-Butanol erhält, sehr hygroskopisch und unbeständig sind, wurden sie in Form ihrer stabilen Pikrate charakterisiert (s. Tab. 2).

⁴⁾ J. Proc. Roy. Soc. New South Wales **71**, 209 [1938].