

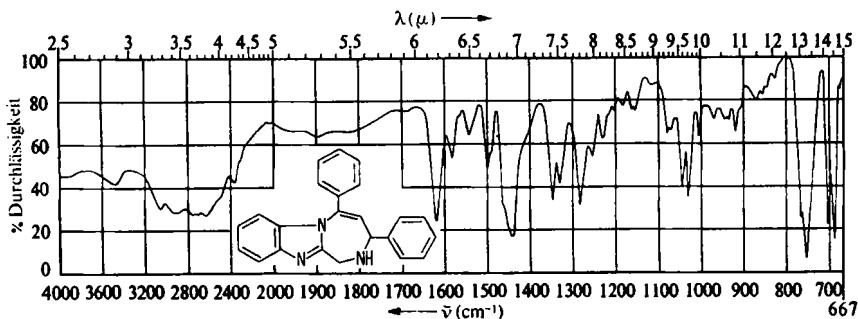
2) XI. Mitteil.: W. RIED und W. STORBECK, Chem. Ber. **95**, 459 [1962].

gesättigten Ketonen nicht zu den erwarteten Diazepinen kondensiert werden kann³⁾. Da dem 2-Aminomethyl-benzimidazol die Tautomeriemöglichkeit des 2-Aminobenzimidazols fehlt, sollte es zur Bildung der Diazepine befähigt sein.

Wir konnten das Hydrat des 5-Oxo-7-methyl-1.4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1.2-cycloheptans] (II) sowohl durch Kondensation von I mit Crotonsäure darstellen, als auch über das aus der Umsetzung von β -Chlor-buttersäure mit dem Amin erhaltene Hydrochlorid nach dessen Neutralisation mit verd. NaOH zur Kristallisation bringen. Salzsäure Hydrolyse von II führt unter Aufspaltung des Lactamringes zum Dihydrochlorid des 1-[β -Carboxy-isopropyl]-2-aminomethyl-benzimidazols (III), aus dem wir durch Neutralisation III als Hydrat in Freiheit setzten. Während die Ninhydrin-Reaktion bei II negativ verläuft, bestätigt ihr positiver Ausfall die freie Aminogruppe in III. Erhitzt man das bei 67° schmelzende III-Hydrat längere Zeit auf 110–130°, so cyclisiert es sich unter Wasserabspaltung zu II, das dann bei 194° erneut schmilzt.

Während Benzyliden-acetophenon mit *o*-Phenylendiamin kein Diazepin bildet⁴⁾, kondensiert es in siedendem Dimethylformamid mit I zu einer Verbindung, die wahrscheinlich das 5.7-Diphenyl-1.4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1.2-cyclohepten-(6)] (IVa) ist^{*)}. Für das entstandene Produkt waren auch Cyclisierungen, die sowohl zur Bildung eines ankondensierten Imidazolringes (V), als auch eines Pyrrolinringes (VI) führen können, in Betracht zu ziehen.

Während das IR-Spektrum in KBr keine charakteristische NH-Absorptionsbande zeigt, ist diese jedoch in einem in Chloroform aufgenommenen IR-Spektrum deutlich zu erkennen. Auch das Kernresonanzspektrum in deuteriertem Dimethylsulfoxyd spricht nicht gegen die Formel IV. Allerdings ließ sich wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz selbst in diesem Lösungsmittel kein besonders gut ausgeprägtes Spektrum erhalten. In der Region olefinischer Protonen liegt bei 4.4 τ eine Absorption, die man als Dublett mit $J = 7$ Hz auffassen, und dem Proton am C-6 der Formel zuordnen könnte. Die Dublettstruktur erfordert ein einzelnes benachbartes Proton, welches in IV das am C-5 befindliche ist. Bei 6.0 τ sind noch weitere Absorptionen gruppiert,



IR-Spektrum von IVa, fest, 1.5 mg in 250 mg KBr; Perkin-Elmer Mod. 21

*) Die endgültige Fassung dieses und des folgenden Abschnitts ging der Redaktion am 22. 11. 62 zu.

3) W. RIED und W. MÜLLER, J. prakt. Chem., 4. Reihe, Bd. 8, Heft 3–4 [1959].

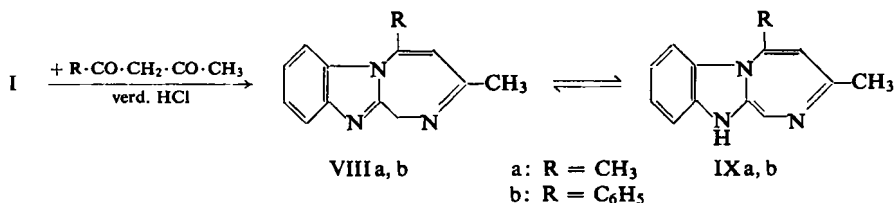
4) W. RIED und P. STAHLHOFEN, Chem. Ber. 90, 815 [1957].

die allerdings wegen des ungünstigen Signal/Rausch-Verhältnisses nicht deutlich aufgelöst sind. Es läßt sich jedoch bei 5.85τ eine ähnliche Absorption wie bei 4.4τ erkennen, die das korrespondierende Dublett des Protons am C-5 sein könnte. Die restlichen Absorptionen dieser Gegend müßten dann durch die beiden Protonen am C-3 und evtl. die NH-Funktion hervorgerufen werden, deren τ -Werte auch in dieser Gegend zu erwarten sind. Das Kernresonanzspektrum schließt die Formulierungen V und VI aus.

Ferner war es nicht möglich, I mit Orthoameisensäureester zum 1*H*-Imidazolo[3.4-*a*]-benzimidazol (VII) zu kondensieren, was darauf hindeutet, daß sich die Systeme V und VI nicht bilden.

Die Reaktion dürfte — ebenso wie bei der Umsetzung von *o*-Phenylendiamin mit Benzyliden-acetophenon — mit der Addition der Iminogruppe des Benzimidazolrings an die polarisierte Doppelbindung des α,β -ungesättigten Ketons eingeleitet werden und dann unter Wasserabspaltung zwischen der Aminogruppe und der Carbonylgruppe durch Cyclisierung zum Siebenringsystem zu Ende gehen. Da beim Austausch des Phenylrestes durch den Thienylrest keine andere Reaktionsfolge zu erwarten war und auch diese Kondensation in Dimethylformamid glatt verläuft, schreiben wir dem entstandenen Produkt die Formel IVb zu. Ein Vergleich der beiden IR-Spektren zeigt, daß durch den Austausch der Substituenten keine Verschiebung der Absorptionsbanden eintritt. Auch hier sind V und VI auszuschließen.

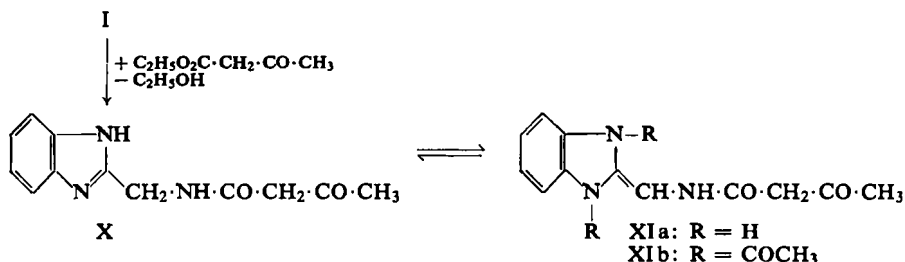
In schwach salzsaurer Lösung reagiert I mit Acetylaceton in der Siedehitze zum Hydrochlorid des 5.7-Dimethyl-1.4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1.2-cycloheptadiens-(4.6)] (VIIIa). Der durch Neutralisation mit verd. NaOH erhaltenen Base dürfte die tautomere Formel IXa zukommen, da durch die Enamin-Struktur sich eine durchgehende Konjugation über das gesamte Molekül ergibt; auch die im IR-Spektrum auftretende, der NH-Gruppe zuzuschreibende Absorptionsbande spricht für diese Formulierung. Mit Benzoylaceton gelingt die Kondensation erst durch mehrstündiges Erhitzen der Komponenten ohne Lösungsmittel im Ölbad. Nach K. v. AUWERS und H. LUDEWIG⁵⁾ setzt die nucleophile Reaktion des Benzoylacetons an der dem aliphatischen Rest benachbarten Carbonylgruppe ein, so daß wir das Kondensationspro-



dukt als 5-Methyl-7-phenyl-1.4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1.2-cycloheptadien-(4.6)] (VIIIb) ansprechen. Aus wäßriger Lösung kristallisiert die Base als Dihydrat aus, verliert nach mehrstündigem Trocknen über P₂O₅ i. Vak. bei 90° ein Mol. Kristallwasser, zersetzt sich jedoch bei noch schärferem Trocknen.

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. 526, 130 [1936].

Bei der Umsetzung von I mit Acetessigester erhält man 2-[Acetoacetyl-amino-methyl]-benzimidazol (X), das beim Behandeln mit überschüssigem Acetanhydrid ebenfalls aus der tautomeren Enamin-Struktur (XIa) reagiert und durch zwei Acetylgruppen in der 1.3-Stellung des Benzimidazolrings substituiert wird (XIb).



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Förderung der Arbeit, den FARBWERKEN HOECHST AG für die Überlassung von Chemikalien und Frl. R. WETZEL für die Anfertigung der IR-Spektren. Ganz besonders sei Herrn Priv.-Doz. Dr. H. FRITZ für die Aufnahme des NMS-Spektrums und seine Diskussion gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

a) 5-Oxo-7-methyl-1,4-diaza-[benzimidazo-1'.2':1.2-cycloheptan] (II): 9.6 g 2-Aminomethyl-benzimidazol (I) werden, mit 5.1 g Crotonsäure gemischt, 4 Stdn. im Ölbad auf 120–130° erhitzt. Die Schmelze wird mit fortschreitender Kondensation zähflüssiger und erstarrt beim Erkalten hellgelb glasartig. Das im Mörtel zerkleinerte Produkt läßt sich aus Methanol-Lösung mit Tetrahydrofuran kristallin ausfällen. Umkristallisation aus Äthanol ergibt das Hydrat in prismatischen Stäbchen. Schmp. 194°. Ausb. 8.4 g (67% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (233.3) Ber. C 61.78 H 6.5 N 18.0 Gef. C 61.67 H 7.3 N 18.1

b) II-Hydrochlorid: Die mit 2.5 ccm (0.002 Mol) β -Chlor-buttersäure versetzte Lösung von 3.3 g (0.02 Mol) I in 40 ccm Dimethylformamid erhitzt man 1 Stde. unter Rückfluß, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und nimmt den sirupartigen Rückstand in 20 ccm Äthanol auf. Nach Anreiben der Lösung vervollständigt man die Kristallisation durch Zugabe von Tetrahydrofuran. Feine, farblose Nadeln (aus wenig Äthanol). Ausb. 2.8 g (56% d. Th.). Schmp. 234° (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ (251.7) Ber. N 16.69 Gef. N 16.46

II-Hydrat aus II-Hydrochlorid: Neutralisiert man die wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit 2n NaOH, so scheidet sich das Hydrat in mikroskopischen Nadeln ab, die, mit dem nach a) gewonnenen Produkt gemischt, ohne Depression schmelzen.

Dihydrochlorid des 1-[β -Carboxy-isopropyl]-2-aminomethyl-benzimidazols (III): Man erhitzt 4.6 g (0.02 Mol) II 2 Stdn. unter Rückfluß mit 70 ccm konz. Salzsäure, engt ein, bis sich beim Erkalten der Lösung das Dihydrochlorid abscheidet, und kristallisiert aus Äthanol/Äther um. Ausb. 3.8 g (62% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (306.2) Ber. C 47.07 H 5.60 Cl 23.16 N 13.70
Gef. C 47.19 H 5.73 Cl 23.12 N 14.0

*) Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

III-Hydrat: Man neutralisiert die konz. wäßr. Lösung des Dihydrochlorids mit 2n NaOH. Schmp. 67° (aus Äthanol). Erstarrt bei weiterem Erhitzen auf 110–130° wieder, wobei unter Wasserabspaltung Cyclisierung zu II erfolgt.

$C_{12}H_{15}N_3O_2 \cdot H_2O$ (251.3) Ber. C 57.35 H 6.82 N 16.72 Gef. C 57.50 H 6.90 N 16.47

5,7-Diphenyl-1,4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1,2-cyclohepten-(6)] (IVa) und **5-Phenyl-7-thienyl-(2)-1,4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1,2-cyclohepten-(6)] (IVb):** Die Lösung von 5.0 g (0.03 Mol) I in 30 ccm Dimethylformamid wird mit der äquivalenten Menge *Benzylidenacetophenon* (6.2 g) oder *Thenylidenacetophenon* (6.3 g) 1–2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Dimethylformamids i. Vak. nimmt man den noch handwarmen Rückstand in Äthanol auf. Farblose Nadeln (aus Äthanol).

IVa: Ausb. 6.4 g (64% d. Th.), Schmp. 243°.

$C_{23}H_{19}N_3$ (337.4) Ber. C 81.87 H 5.68 N 12.45 Gef. C 82.0 H 6.10 N 12.44

IVb: Ausb. 6.0 g (58% d. Th.), Schmp. 256° (Zers.).

$C_{21}H_{17}N_3S$ (343.4) Ber. C 73.44 H 4.99 N 12.24 S 9.33

Gef. C 73.74 H 4.99 N 12.01 S 9.06

5,7-Dimethyl-1,4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1,2-cycloheptadien-(4,6)] (VIIIa): Zu 8.3 g (0.05 Mol) I gibt man 5 g (0.05 Mol) frisch destilliertes *Acetylaceton* und fügt 50 ccm 4n HCl zu. Die salzsaure Lösung, auf der das Acetylaceton oben schwimmt, erhitzt man unter Rückfluß. Mit einsetzender Reaktion scheidet sich das *Hydrochlorid* aus der heißen Lösung in feinen, langen Nadeln ab, die wegen des Stoßens der Lösung nach dem Erkalten abfiltriert werden. Das Filtrat wird nochmals erhitzt und die ausgeschiedene Substanz ebenfalls abfiltriert. Man kristallisiert das in Wasser verhältnismäßig schwer lösliche *Hydrochlorid* aus Äthanol um. Ausb. 10.2 g (81% d. Th.).

$C_{13}H_{13}N_3 \cdot HCl$ (247.7) Ber. C 63.03 H 5.70 N 16.96 Gef. C 63.22 H 5.90 N 17.00

Durch Neutralisation der wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit 2n NaOH erhält man die freie Base in farblosen, glänzenden Blättchen, die im Lichte blaßgelb werden. Schmp. 222° (aus heißem Wasser).

$C_{13}H_{13}N_3$ (211.2) Ber. C 73.94 H 6.60 N 19.90 Gef. C 73.74 H 6.20 N 19.90

Pikrat: Gelbe Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 258° (Zers.).

$C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (440.3) Ber. N 19.10 Gef. N 19.15

5-Methyl-7-phenyl-1,4-diaza-[benzimidazolo-1'.2':1,2-cycloheptadien-(4,6)] (VIIIb): 6.5 g (0.04 Mol) *Benzoylaceton* und 6.6 g (0.04 Mol) I werden im Ölbad 4 Std. auf 160° erhitzt, die Schmelze in Äthanol gelöst und die kristallin abgeschiedene Base aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 176° als Dihydrat.

$C_{18}H_{15}N_3 \cdot 2 H_2O$ (309.4) Ber. C 69.88 H 6.19 N 13.58 Gef. C 70.30 H 6.60 N 13.38

Nach 10stdg. Trocknen über P_2O_5 i. Vak. bei 90° verliert die Substanz 1 Mol. Kristallwasser und wird dabei hellbraun.

$C_{18}H_{15}N_3 \cdot H_2O$ (291.4) Ber. N 14.42 Gef. N 14.28

2-[Acetoacetyl-aminomethyl]-benzimidazol (X)

a) 3.3 g (0.02 Mol) I werden mit 30 ccm *Acetessigester* 4 Std. am Rückflußkühler im Ölbad auf 190° erhitzt. Anschließend wird der nicht umgesetzte Ester abdestilliert und das Reaktionsgemisch in Äthanol aufgenommen. Nach Erkalten der Lösung und unter Eiskühlung scheidet sich X in feinen, farblosen Nadeln ab; Schmp. 171°. Ausb. 1.9 g (26% d. Th.).

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231.2) Ber. C 62.32 H 5.67 N 18.17 Gef. C 62.25 H 5.99 N 17.84

b) Der eisgekühlten methanol. Lösung von *I* läßt man die äquivalente Menge frisch destillierten *Diketens* zutropfen. Während der Zugabe scheidet sich *X* kristallin ab. Ausb. 73 % d. Th. (aus Äthanol). Der Misch-Schmelzpunkt mit dem nach der ersten Methode dargestellten Produkt ist ohne Depression.

Pikrat: Aus Äthanol lange, hellgelbe Nadeln, Schmp. 208°.

$C_{12}H_{13}N_3O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (442.3) Ber. N 18.27 Gef. N 18.35

1,3-Diacetyl-2-[acetoacetyl-aminomethylen]-2,3-dihydro-benzimidazol (XIb): 3.4 g (0.015 Mol) *X* werden in 30 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt, filtriert das ausgeschiedene krist. Kondensationsprodukt ab und engt das Filtrat ein. Die farblosen Nadeln kristallisiert man aus Äthanol um. Ausb. 1.8 g (25% d. Th.).

$C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315.3) Ber. C 60.94 H 5.40 N 13.33 Gef. C 61.15 H 5.65 N 13.27
