

Acetessigester-äthylenketal (XI) wird in Alkohol in Gegenwart von einem Äquivalent Natriumalkoholat mit *o*-Phenylendiamin zum 2-Acetylbenzimidazol-äthylenketal (XII) (UV.-Spektrum s. Fig. 3) kondensiert und dieses durch saure Hydrolyse in das 2-Acetylbenzimidazol (V) vom Smp. 140–142° übergeführt. Verbindung V zeigt eine intensiv blauschwarze Ferrichlorid-Reaktion. Sein IR.-Spek-

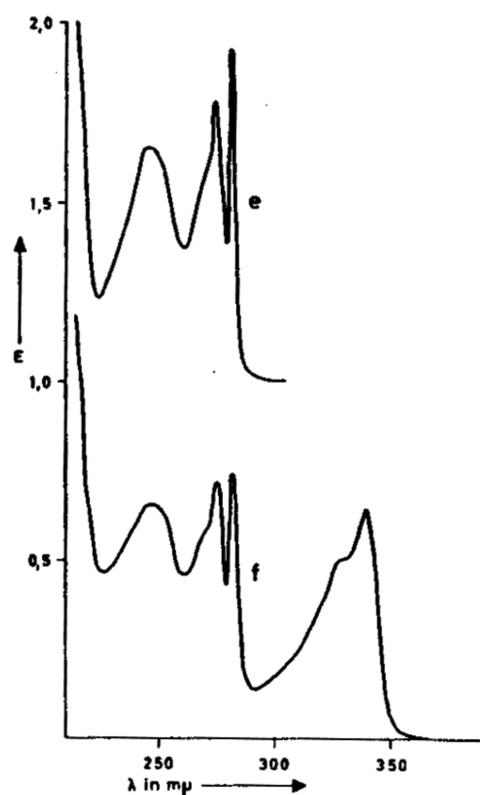


Fig. 3

Kurve e: 2-Acetylbenzimidazol-äthylenketal (XII) in Alkohol, $\epsilon = (E-1,0) \cdot 10^4$

Kurve f: 2-Acetylbenzimidazol (V) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$

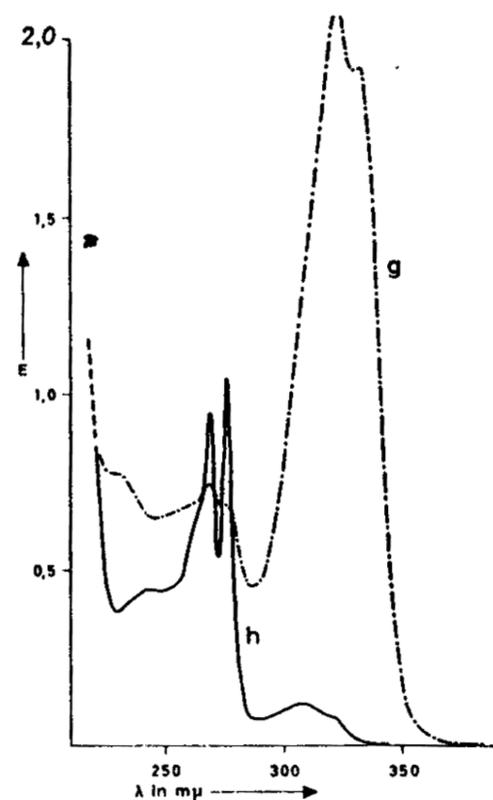


Fig. 4

Kurve g: 2-Acetylbenzimidazol (V) in 0,1N NaOH, $\epsilon = E \cdot 10^4$ (dieses Spektrum verändert sich beim Stehenlassen der Lösung)

Kurve h: 2-Acetylbenzimidazol (V) in 0,1N HCl, $\epsilon = E \cdot 10^4$

IR.-Absorptionsspektren in Methylchlorid

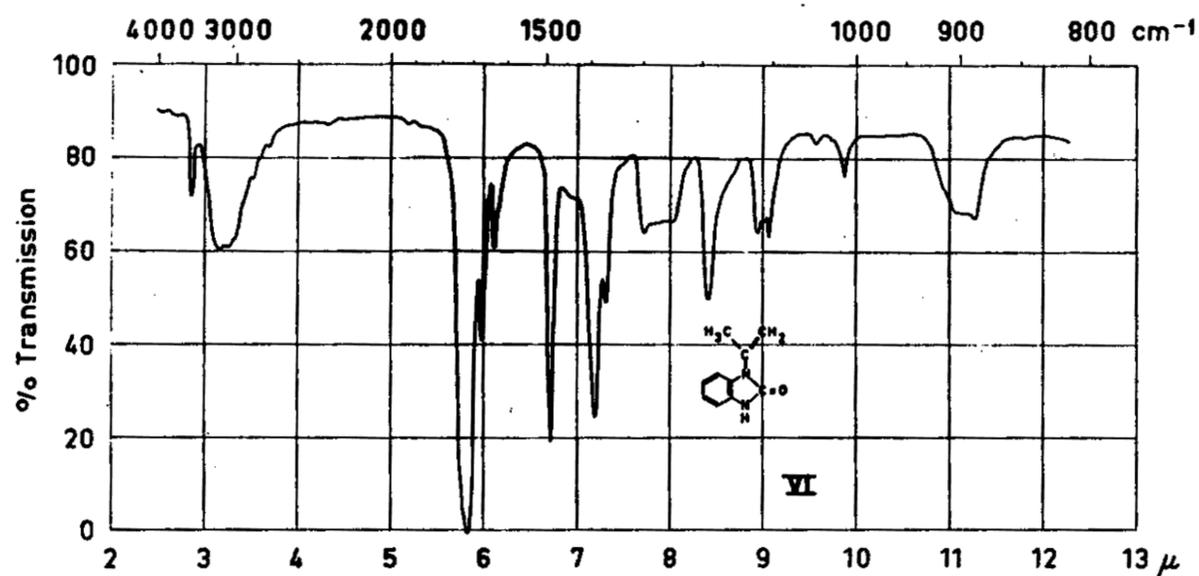


Fig. 5

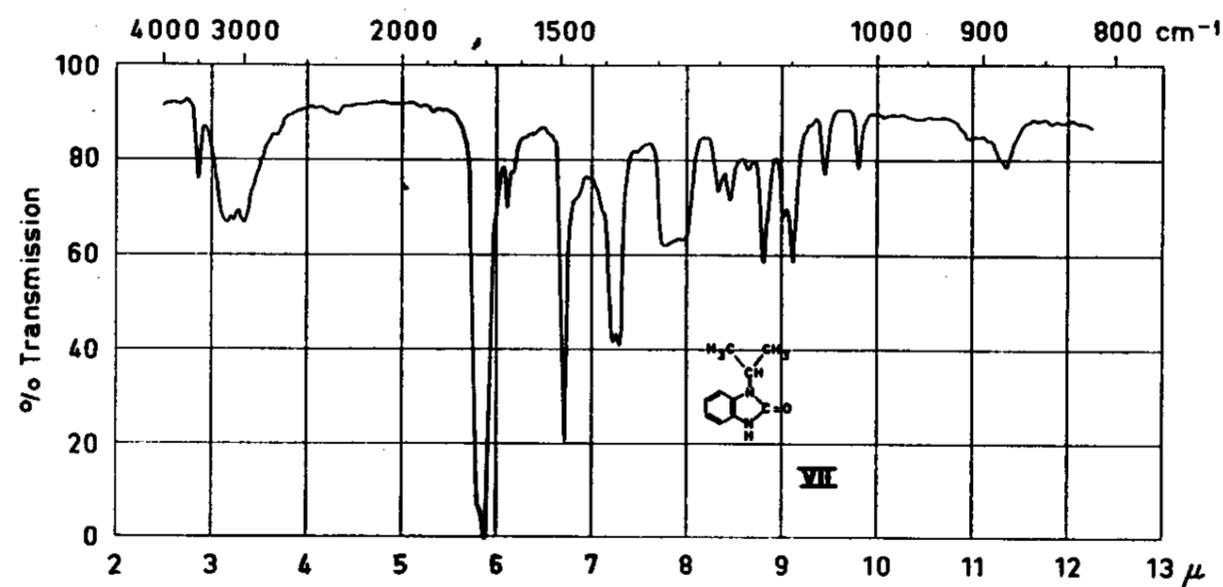


Fig. 6

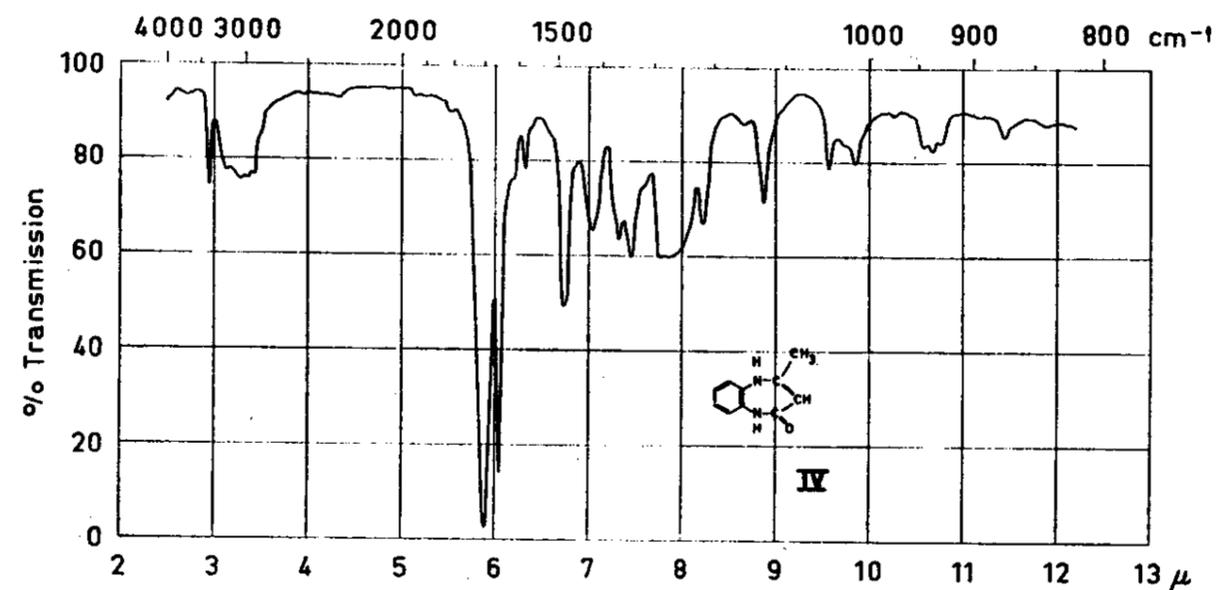


Fig. 7

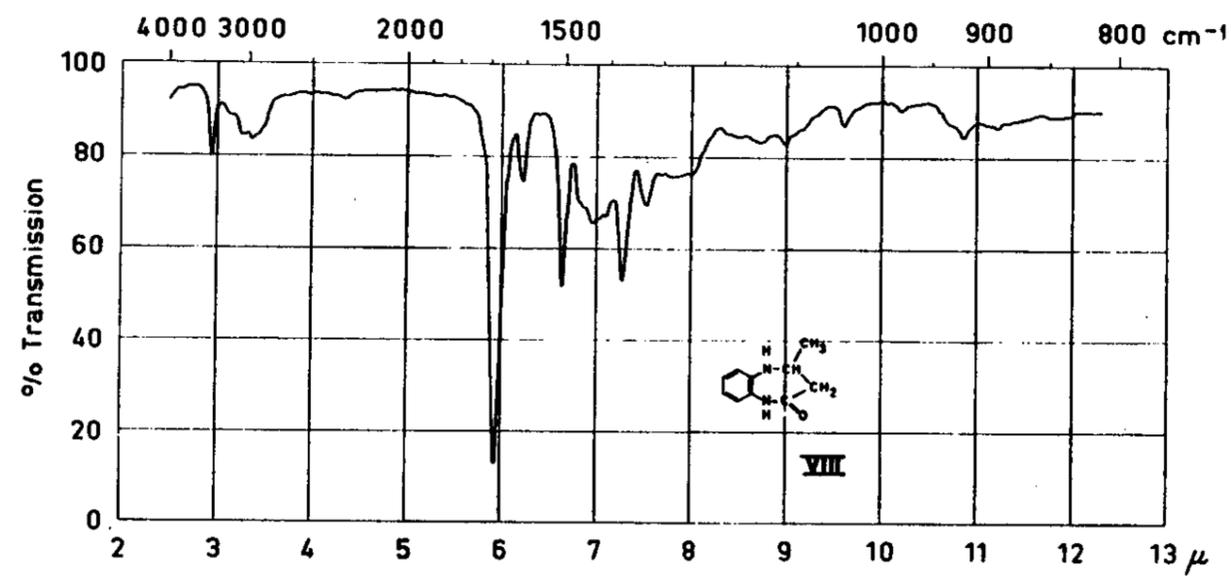


Fig. 8

trum besitzt eine Ketobande bei $5,79 \mu$ (Fig. 9), und die UV.-Kurven (Fig. 3 und 4) weisen darauf hin, dass 2-Acetylbenzimidazol (V) sowohl in Alkohol als auch in Säure und Alkali teilweise enolisiert ist.

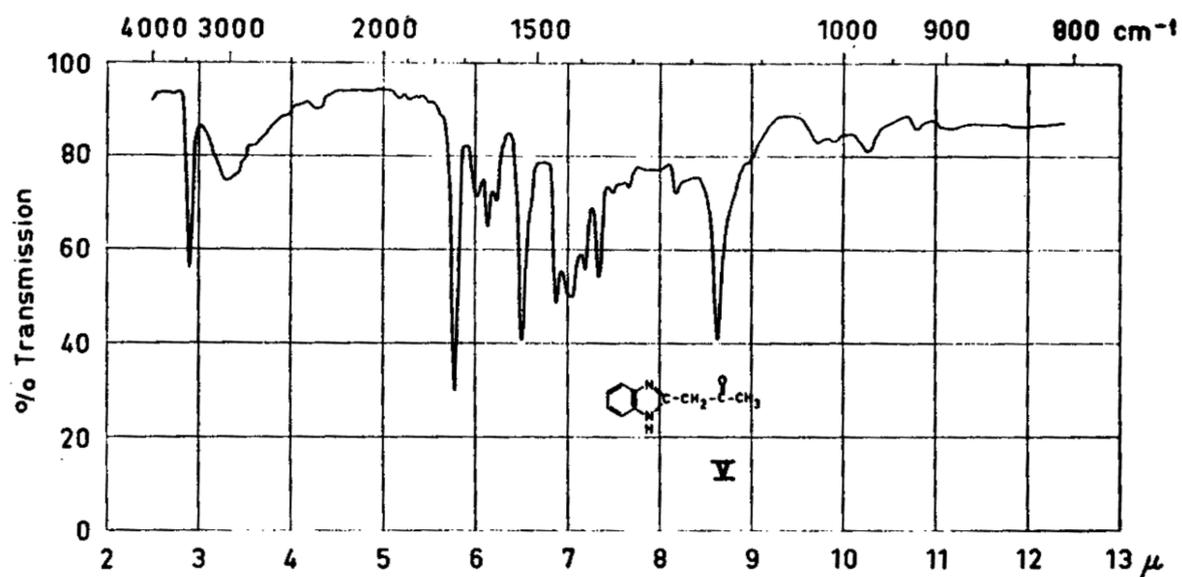
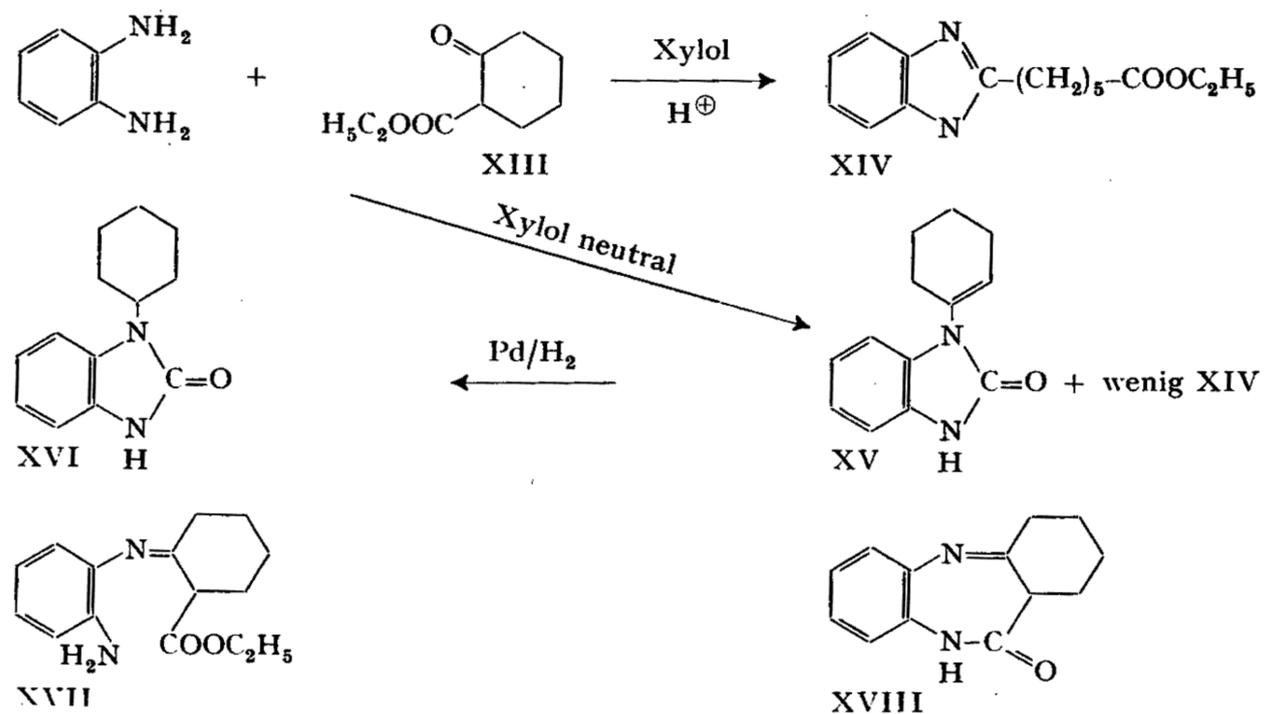


Fig. 9

Die charakteristischen Spektren der bei der Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Acetessigester erhaltenen Heterocyclen – Benzimidazole, Benzimidazolone und Benzodiazepinone – erlaubten uns, die Strukturen der Produkte der in den folgenden Abschnitten beschriebenen Reaktionen rasch zu bestimmen.

B. Kondensation von cyclischen β -Ketoestern mit *o*-Phenylendiamin. –

1. Mit 2-Carbäthoxycyclohexanon (XIII): Bei der Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit 2-Carbäthoxycyclohexanon (XIII) in siedendem Xylol und in Gegenwart von Spuren Salzsäure entsteht in 80-proz. Ausbeute eine Verbindung $C_{15}H_{20}O_2N_2$ vom Smp. $120-121^\circ$. Sie besitzt im UV. ein typisches Benzimidazol-Spektrum; das IR.-Spektrum zeigt neben einer NH-Bande zusätzlich eine Ester-

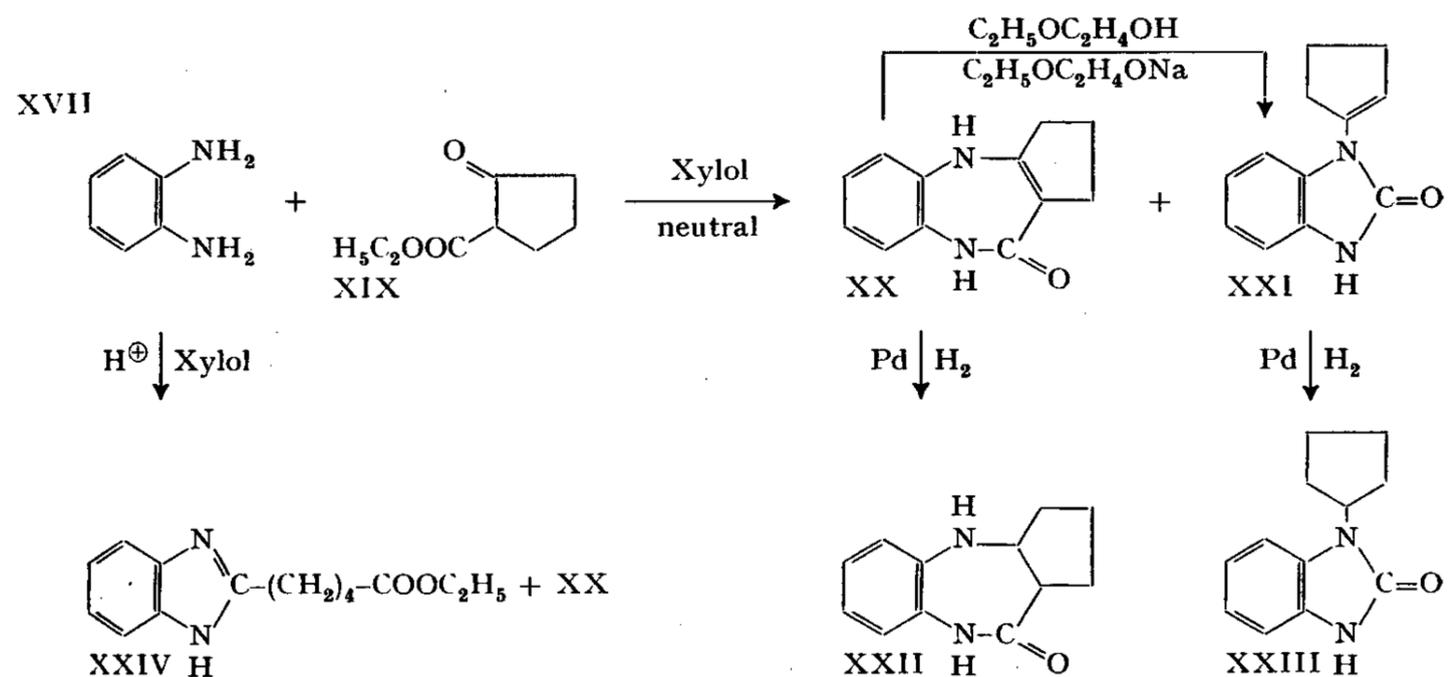


Bande bei $5,76 \mu$. Infolgedessen kommt ihr die Struktur des ϵ -Benzimidazolyl-(2)-capronsäure-äthylesters (XIV) zu.

Ohne Zusatz von Salzsäure erhält man XIV nur in geringer Menge. Als Hauptprodukt bildet sich in 50-proz. Ausbeute eine Substanz der Formel $C_{13}H_{14}ON_2$ vom Smp. $180-181^\circ$; ihre UV.- und IR.-Spektren sind denjenigen von 1-Isopropenylbenzimidazol-on-(2) (VI) ähnlich. Weiter gleichen die Spektren ihres Hydrierungsproduktes $C_{13}H_{16}ON_2$ denjenigen von 1-Isopropylbenzimidazol-on-(2) (VII). Das Produkt vom Smp. $180-181^\circ$ besitzt deshalb die Konstitution XV. Beim Dihydroderivat handelt es sich um 1-Cyclohexylbenzimidazol-on-(2) (XVI).

Beim Zusammenschmelzen von 2-Carbäthoxycyclohexanon (XIII) mit *o*-Phenylendiamin bei $180-190^\circ$ während $1\frac{1}{2}$ Std. erhielten RIED & DRAISBACH¹⁰) ein Produkt vom Smp. $119-120^\circ$, dem sie die Struktur XVII zuordneten. Nach längerem Erhitzen entstand dagegen eine Verbindung vom Smp. $182-183^\circ$ mit der vermuteten Konstitution XVIII. Beim Nacharbeiten des ersten Versuches dieser Autoren erhielten wir beide Produkte nebeneinander. Dasjenige mit dem tieferen Smp. erwies sich mit ϵ -Benzimidazolyl-(2)-capronsäure-äthylester (XIV) und das andere mit 1-Cyclohexenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XV) als identisch.

2. Mit 2-Carbäthoxycyclopentanon (XIX): Bei der Kondensation dieses Esters XIX mit *o*-Phenylendiamin in siedendem Xylol konnten wir neben dem tricyclischen Diazepinon-Derivat XX das Benzimidazol-Derivat XXI isolieren.



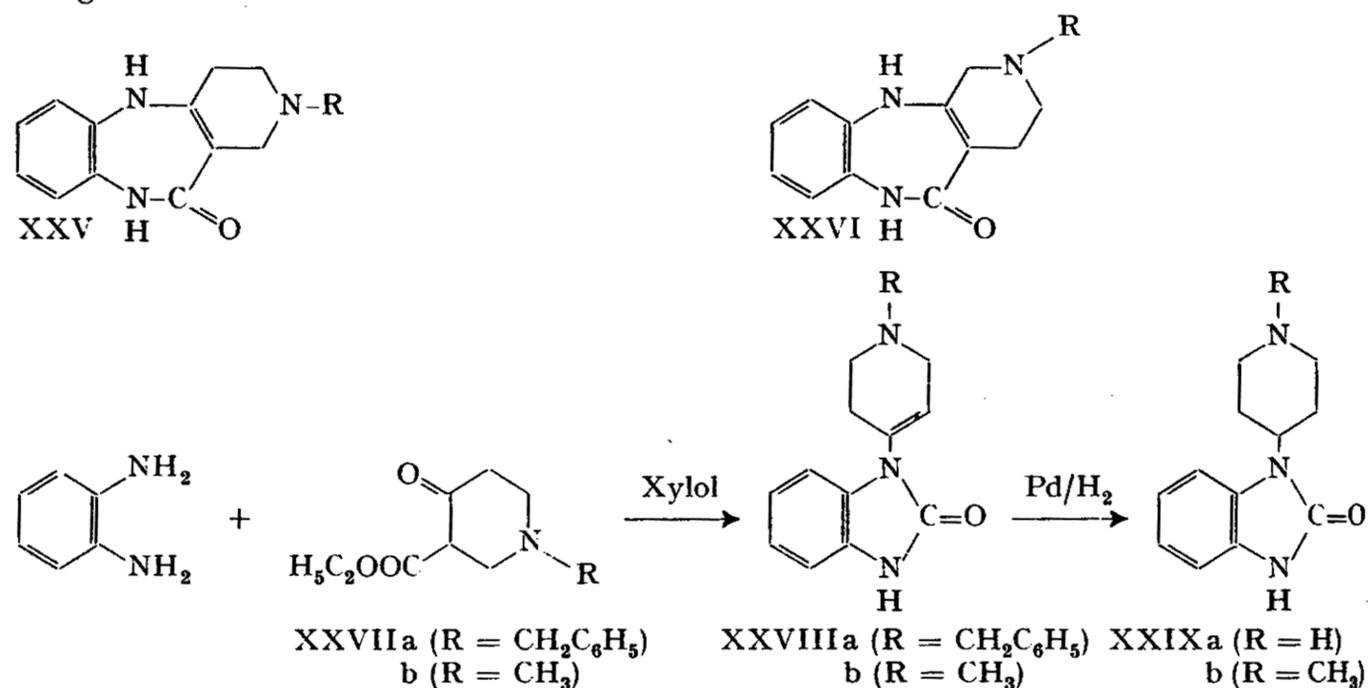
Die entsprechenden Hydrierungsprodukte XXII und XXIII sicherten wiederum die angenommenen Strukturen.

Die sauer katalysierte Umsetzung liefert in 50-proz. Ausbeute den δ -Benzimidazolyl-(2)-valeriansäure-äthylester (XXIV) neben einer kleinen Menge des Benzimidazol-Derivates XX.

Durch Erhitzen des Diazepinon-Derivates XX in Cellosolve in Gegenwart von Natrium- β -äthoxyäthanolat nach DAVOLL³) gelang ferner die Überführung in das 1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI).

¹⁰) W. RIED & A. DRAISBACH, Chem. Ber. 92, 949 (1959).

3. Mit 1-Methyl-(oder Benzyl-)3-carbäthoxy-piperidon-(4): KALLISCHNIGG¹¹⁾ beschreibt die Umsetzung von N-substituierten 3-Carbäthoxy-piperidon-(4) und N-substituierten 4-Carbäthoxy-piperidon-(3) mit o-Phenylendiamin in siedendem Xylol. Seine Kondensationsprodukte bezeichnet er als basische tricyclische Diazepin-Abkömmlinge vom Typus XXV und XXVI. Das aus 1-Benzyl-3-carbäthoxy-piperidon-(4) (XXVIIa) und o-Phenylendiamin erhaltliche Produkt erwies sich jedoch als das Benzimidazol-Derivat XXVIIIa. Bei der Hydrierung der Doppelbindung und gleichzeitiger Entbenzylierung mit Pd in Eisessig erhielten wir nämlich die Verbindung XXIXa.



Die gleiche Feststellung wurde mit dem 1-Methyl-3-carbäthoxy-piperidon-(4) (XXVIIb) gemacht.

C. Diskussion. – In der nachstehenden Tabelle sind neben unseren eigenen Ergebnissen die Resultate aus der Literatur über die Umsetzung von β -Ketoestern mit o-Phenylendiamin zusammengestellt. Die angegebenen Ausbeuten an Vinylbenzimidazolonen, Dihydrobenzodiazepinonen und Benzimidazolonen beziehen sich auf die isolierten und nicht unbedingt auf die entstandenen Mengen dieser Verbindungen. Welches Kondensationsprodukt überwiegt, hängt offenbar vom Reaktionsmilieu und den Substituenten am β -Ketoester ab.

In Gegenwart von Mineralsäure bildet sich aus o-Phenylendiamin und Acetessigester über die Zwischenprodukte XXX, I und XXXI unter Abspaltung von Essigsäure-äthylester 2-Methylbenzimidazol (II)^{2) 4)}. Bei cyclischen β -Ketoestern verbleibt die Carbäthoxygruppe in der Molekel (s. Formeln XIV und XXIV). Nach den Reaktionen unter neutralen Bedingungen lassen sich vor allem Vinylbenzimidazolone oder Dihydrobenzodiazepinone isolieren; zuweilen erhält man beide Typen nebeneinander. Bei der alkalischen Katalyse sind eher die Dihydrobenzodiazepinone bevorzugt.

Für das Entstehen der Diazepinone vom Typus IV und der Vinylbenzimidazolone vom Typus VI kommen verschiedene Reaktionsfolgen in Frage. Uns scheint es denkbar, dass der Weg zu den beiden Verbindungen ebenfalls über das nicht isolierte

Kondensation von β -Ketoestern mit o-Phenylendiamin in siedendem Xylol

β -Ketoester	Reaktions-Milieu ^{a)}	Ausbeute der isolierten Kondensationsprodukte in %		
		Vinylbenzimidazol-Derivat	Dihydrobenzodiazepin-Derivat	Benzimidazol-Derivat
CH ₃ -CO-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	neutral	26–47 ^{b), 3), 71²⁾}	35 ^{b), wenig²⁾}	
	sauer			78 ^{b)}
	alkalisch	18 ²⁾	64 ^{b), 63²⁾}	
CF ₃ -CO-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	neutral		88 ¹²⁾	
	alkalisch		80 ¹²⁾	
CH ₃ -CO-CH(Ph)-COOC ₂ H ₅	neutral	52 ¹⁾		
Ph-CH ₂ -CO-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	neutral		88 ¹⁾	
Ph-CO-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	neutral		65 ⁹⁾	
Cyclopentanone-COOC ₂ H ₅	neutral	25 ^{b)}	30 ^{b)}	
	sauer	17 ^{b)}		50 ^{b)}
Cyclohexanone-COOC ₂ H ₅	neutral	53 ^{b)}		wenig ^{b)}
	sauer			80 ^{b)}
Ph-CH ₂ -N(CH ₂) ₅ -COOC ₂ H ₅	neutral	68 ^{b), 75¹¹⁾}		

^{a)} neutral = ohne Zusatz von Alkali oder Mineralsäure, sauer = Zusatz katalytischer Mengen Mineralsäure, alkalisch = Zusatz katalytischer Mengen Alkali
^{b)} Eigene Versuche (s. exper. Teil)

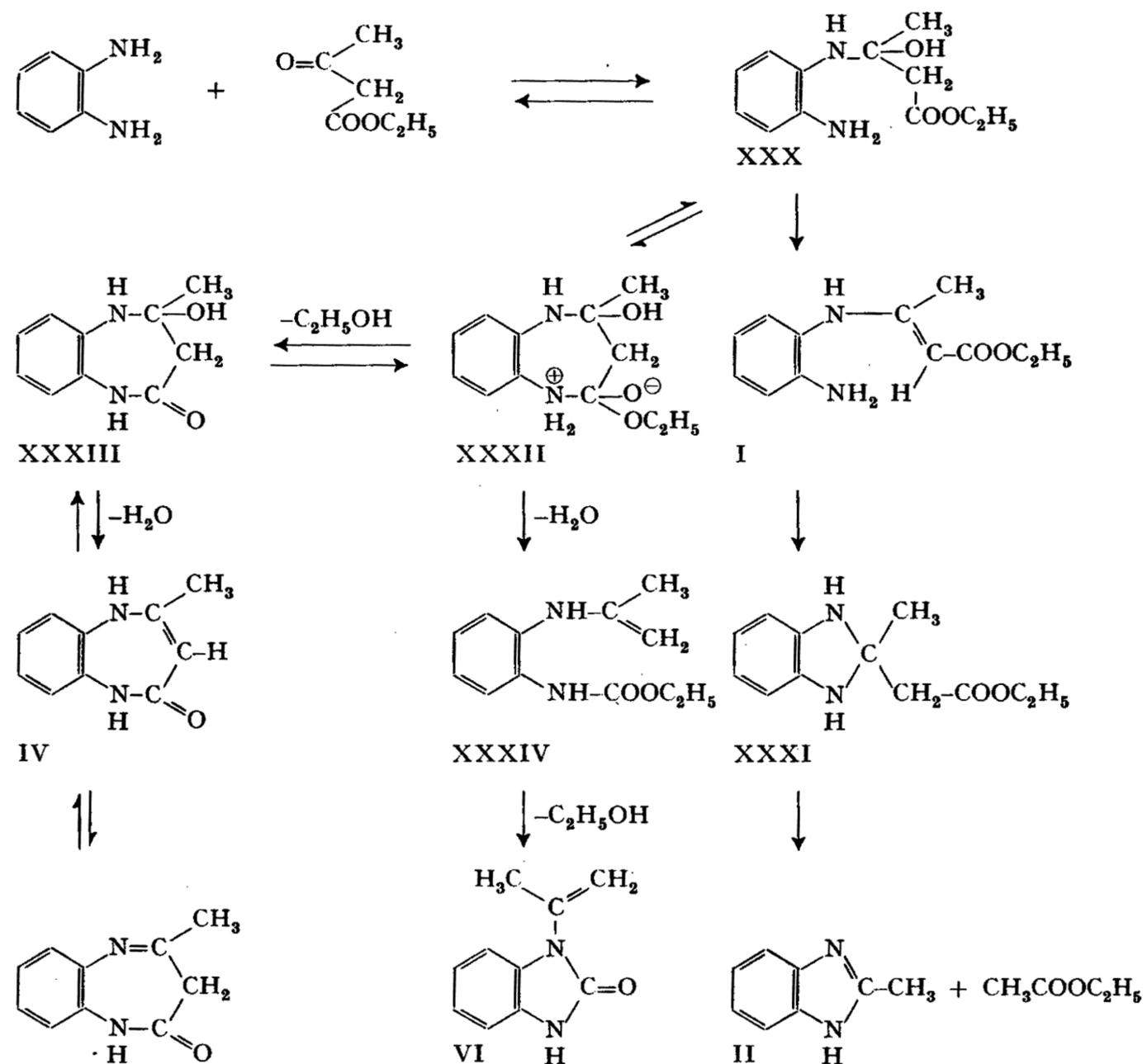
Zwischenprodukt XXX \rightleftharpoons XXXII führt, wie er im nachstehenden Reaktionsschema für Acetessigester und o-Phenylendiamin skizziert ist.

Die Bildung von IV aus dem Zwischenprodukt XXXII ist leicht verständlich, diejenige von VI erfordert eine intermediäre Ringöffnung zum Urethan-Derivat XXXIV.

Auch die von DAVOLL³⁾ beschriebene Umlagerung von IV zu VI in Cellosolve in Gegenwart von Na- β -äthoxyäthanolat dürfte über Zwischenprodukte ähnlich XXXII und XXXIV verlaufen.

Das Entstehen von Verbindungen vom Typus II, IV und VI lässt sich somit zwanglos über Zwischenprodukte analog XXX bzw. XXXII formulieren.

¹²⁾ F. B. WIGTON & M. M. JOUILLÉ, J. Amer. chem. Soc. 81, 5212 (1959).



Experimenteller Teil¹³⁾

A. Kondensation von Acetessigester mit o-Phenylendiamin. – Bildung von 1-Isopropenyl-benzimidazol-on-(2) (VI) und 4,7-Dihydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (IV) unter neutralen Bedingungen nach SEXTON²⁾: Eine Lösung von 174 g Acetessigester (1,33 Mol) in 200 ml Xylol wird innerhalb 30 Min. zu einer siedenden Lösung von 129,6 g o-Phenylendiamin (1,2 Mol) in 1,2 l Xylol getropft. Dann destilliert man innert 1 Std. 350 ml ab; vom Destillat trennt sich eine Schicht von ca. 60 ml wässrigem Alkohol ab. Man kühlt auf 10° ab, schüttelt 15 Min. mit 1,8 l eiskalter 20-proz. NaOH und nutsch das ausgeschiedene Natriumsalz ab.

Die wässrige alkalische Schicht des Filtrates wird von der Xylolschicht abgetrennt und unter Eiskühlung mit Eisessig neutralisiert, wobei sich ein schwachbrauner fester Niederschlag bildet. Man filtriert ab, wäscht mit Wasser, trocknet im Vakuum bei 40° und erhält so 74 g (35,5%) 4,7-Dihydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (IV), das nach Umkristallisation aus Benzol-Petroläther bei 147–148° schmilzt. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 270–290 m μ ($\epsilon = 3400$) (Fig. 2); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,95, 5,91 und 6,05 μ (Fig. 7). $C_{10}H_{10}ON_2$ (174,20) Ber. C 68,95 H 5,79 N 16,08% Gef. C 68,64 H 5,84 N 16,18%

Das oben erhaltene Natriumsalz wird in Wasser gelöst, mit Eisessig neutralisiert, der weisse Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Aus Essigester-Petroläther erhält man 55 g (26%) 1-Isopropenyl-benzimidazol-on-(2) (VI) vom Smp. 120–121°. In einem zweiten, gleichen

¹³⁾ Die Smp. sind in der Kapillare in einem Heizbad bestimmt und nicht korrigiert.

Versuch betrug die Ausbeute an VI 47%. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 282 m μ ($\epsilon = 6500$) (Fig. 1); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,87, 5,85, 6,01, 6,14 μ (Fig. 5).

$C_{10}H_{10}ON_2$ (174,20) Ber. C 68,95 H 5,79 N 16,08% Gef. C 69,10 H 5,95 N 16,03%

Die von der alkalischen wässrigen Lösung abgetrennte Xylolschicht wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand, aus Äther-Petroläther umgelöst, ergibt 33 g (12,5%) β -(o-Aminoanilino)-crotonsäure-äthylester (I) vom Smp. 60–62°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 240 m μ ($\epsilon = 9500$) und 287 m μ ($\epsilon = 13900$); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,86, 2,94 und 6,04 μ .

$C_{12}H_{16}O_2N_2$ (220,26) Ber. C 65,43 H 7,32 N 12,72% Gef. C 65,27 H 7,55 N 12,91%

Nach viertägigem Stehen erhöht sich der Smp. der Verbindung I auf 83–84°, und nach Umkristallisation aus Äther-Petroläther schmilzt sie bei 84–86°⁴⁾. Die Analyse stimmt immer noch für die Bruttoformel $C_{12}H_{16}O_2N_2$, die UV.- und IR.-Spektren bleiben ebenfalls unverändert.

Wie auch bereits von DAVOLL³⁾ festgestellt wurde, variieren die Mengen an isolierbaren Kondensationsprodukten VI und IV von Versuch zu Versuch.

Darstellung von 4,7-Dihydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (IV) unter alkalischen Bedingungen nach SEXTON²⁾: Genau analog dem Versuch von SEXTON²⁾ erhielten wir das Produkt IV vom Smp. 148° in 64-proz. Ausbeute. Diese Methode eignet sich für die Darstellung von IV.

1-Isopropenyl-benzimidazol-on-(2) (VII). – a) Durch Reduktion von VI: 5 g 1-Isopropenyl-benzimidazol-on-(2) (VI) werden in 50 ml Alkohol in Gegenwart von 1 g Pd-Kohle (10-proz.) bei 28° und Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus Essigester-Petroläther umkristallisiert, und man erhält so 4,7 g 1-Isopropenyl-benzimidazol-on-(2) (VII) als farblose Kristalle vom Smp. 126–127°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 230 m μ ($\epsilon = 6000$) und 282 m μ ($\epsilon = 7200$) (Fig. 1); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,87 und 5,8 μ (Fig. 6).

$C_{10}H_{12}ON_2$ (176,21) Ber. C 68,16 H 6,86 N 15,90% Gef. C 68,38 H 7,02 N 16,10%

b) Durch Synthese aus 2-Nitro-chlorbenzol: 31,1 g 2-Nitro-chlorbenzol (0,2 Mol) werden mit 29,5 g Isopropylamin (0,5 Mol) in einem Bombenrohr 6 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Eindampfen im Vakuum versetzt man mit verdünnter Ammoniaklösung, extrahiert mit Essigester und wäscht mit Wasser. Der Essigester-Rückstand wird destilliert, worauf man 32,2 g 2-Isopropylamino-nitrobenzol als rotes Öl vom Sdp. 141–145°/11 Torr erhält. Die Nitroverbindung wird in 100 ml Äthanol in Gegenwart von 10 g RUPE-Nickel hydriert. Das 2-Isopropylamino-anilin (IX) (22,4 g) ist ein schwach gelbes Öl vom Sdp. 70–72°/0,1 Torr.

15 g 2-Isopropylamino-anilin (IX) (0,1 Mol) und 18 g Harnstoff (0,3 Mol) werden 16 Std. auf 175–180° erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man die Reaktionsmasse warm in 100 ml 1N NaOH, extrahiert mit Äther, säuert die alkalische Schicht mit 2N Salzsäure an und extrahiert dann mit Essigester. Der feste Essigester-Rückstand, aus Essigester-Petroläther umkristallisiert, ergibt 5,3 g (30%) 1-Isopropenyl-benzimidazol-on-(2) als farblose Kristalle vom Smp. 125–127°. Mischprobe mit VII aus VI ohne Depression. UV.- und IR.-Spektren sind identisch mit denjenigen von VII aus VI.

$C_{10}H_{12}ON_2$ (176,21) Ber. C 68,16 H 6,86 N 15,97% Gef. C 68,15 H 6,89 N 15,63%

4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (VIII) aus IV: 8,7 g 4,7-Dihydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (IV) werden in 150 ml Alkohol in Gegenwart von 1 g Pd-Kohle (10-proz.) bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Äthanol-Petroläther umkristallisiert, wobei man 7,5 g der Verbindung VIII als farblose Kristalle vom Smp. 183–184° erhält. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 221 m μ ($\epsilon = 33800$) und 296 m μ ($\epsilon = 3200$) (Fig. 2); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,95 und 5,95 μ (Fig. 8).

$C_{10}H_{12}ON_2$ (176,21) Ber. C 68,16 H 6,86 N 15,90% Gef. C 68,16 H 7,08 N 15,98%

Das Produkt war in allen Eigenschaften mit dem nach RIED & URLASS⁸⁾ durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit Crotonsäure erhaltlichen Derivat identisch.

2-Methylbenzimidazol (II) aus Acetessigester und o-Phenylendiamin in Xylol in Gegenwart von Mineralsäure: In einem Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden wäh-

rend 4 Std. 10,8 g *o*-Phenylendiamin (0,1 Mol) und 13 g Acetessigester (0,1 Mol) in 150 ml Xylol mit 0,5 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht, wobei die sich bildende Wasserschicht fortlaufend abgetrennt wird. Man verdünnt mit Essigester, schüttelt mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand liefert aus Benzol-Essigester-Petroläther 10,3 g (78%) 2-Methylbenzimidazol (II) vom Smp. 175–176°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 243 m μ ($\epsilon = 6000$), 274 m μ ($\epsilon = 6400$) und 280 m μ ($\epsilon = 7600$).

2-Acetylbenzimidazol-äthylenketal (XII): Man löst 15 g Natrium (0,65 Mol) in 400 ml abs. Alkohol, fügt 64,8 g *o*-Phenylendiamin (0,6 Mol) und 113 g Acetessigester-äthylenketal (XI)¹⁴ (0,65 Mol) hinzu, destilliert den Alkohol ab und erhitzt am Schluss 3 Std. auf 175° (Ölbadtemp.), wobei der Kolbeninhalt fest wird. Nach dem Abkühlen wird in Wasser und Essigester aufgenommen, die Essigesterschicht mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand gibt aus Essigester-Petroläther 65 g (50%) der Verbindung XII in Blättchen vom Smp. 173–175°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 244 m μ ($\epsilon = 6600$), 274 m μ ($\epsilon = 7800$) und 281 m μ ($\epsilon = 9250$) (Fig. 3); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): NH-Bande bei 2,89 μ .

C₁₂H₁₄O₂N₂ (218,25) Ber. C 66,03 H 6,47 N 12,84% Gef. C 66,00 H 6,36 N 12,85%

XII-Hydrochlorid: Smp. 173–175°.

2-Acetylbenzimidazol (V) aus XII: 13,5 g 2-Acetylbenzimidazol-äthylenketal (XII) werden in 100 ml 2N Salzsäure 2 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen stellt man mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch und extrahiert mit Essigester. Der Essigester-Rückstand wird aus Essigester-Petroläther umkristallisiert, und man erhält 8,6 g (80%) 2-Acetylbenzimidazol (V) in Nadeln vom Smp. 140–142°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 245 m μ ($\epsilon = 6600$), 274 m μ ($\epsilon = 7200$), 281 m μ ($\epsilon = 7400$) und 339 m μ ($\epsilon = 6450$) (Fig. 3). Für die UV.-Spektren in 0,1N NaOH und 0,1N HCl vgl. Fig. 4. IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,91 und 5,79 μ (Fig. 9).

C₁₀H₁₀ON₂ (174,20) Ber. C 68,95 H 5,79 N 16,08% Gef. C 69,05 H 6,01 N 16,07%

V-Oxalat: Smp. 178–181°.

B. Kondensation von cyclischen β -Ketoestern mit *o*-Phenylendiamin. – ϵ -Benzimidazolyl-(2)-capronsäure-äthylester (XIV) aus 2-Carbäthoxycyclohexanon (XIII) und *o*-Phenylendiamin in Xylol in Gegenwart von Mineralsäure: In einem Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 10,8 g *o*-Phenylendiamin (0,1 Mol) und 17 g 2-Carbäthoxycyclohexanon¹⁵ (0,1 Mol) 5 Std. in 170 ml Xylol mit 0,5 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht, wobei die sich bildende Wasserschicht fortlaufend abgetrennt wird. Man kühlt ab, verdünnt mit 100 ml Essigester, wäscht mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet die organische Lösung über MgSO₄. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum kristallisiert man den Rückstand aus Essigester-Petroläther, wobei 20,8 g (80%) ϵ -Benzimidazolyl-(2)-capronsäure-äthylester (XIV) als Plättchen vom Smp. 120–121° entstehen. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 243 m μ ($\epsilon = 5600$), 275 m μ ($\epsilon = 6500$) und 281 m μ ($\epsilon = 7600$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von XII, s. Fig. 3, Kurve e); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,89 und 5,76 μ .

C₁₅H₂₀O₂N₂ (260,33) Ber. C 69,20 H 7,74 N 10,76% Gef. C 69,18 H 7,80 N 10,79%

1-Cyclohexenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XV) aus *o*-Phenylendiamin und 2-Carbäthoxycyclohexanon (XIII) in Xylol: Eine Lösung von 54 g *o*-Phenylendiamin (0,5 Mol) in 600 ml Xylol wird zum Sieden erhitzt und inert 1/2 Std. mit einer Lösung von 85 g 2-Carbäthoxycyclohexanon (0,5 Mol) in 60 ml Xylol versetzt. Man destilliert darauf während 2 Std. 250 ml Destillat ab, wovon die wässrig-alkoholische Schicht ca. 15 ml beträgt. Nach dem Abkühlen auf 0° bildet sich ein kristalliner Niederschlag, der abfiltriert und mit Petroläther gewaschen wird. Nach Umkristallisation aus Äthanol-Petroläther erhält man 57 g (53%) 1-Cyclohexenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XV) vom Smp. 180–182°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 282 m μ ($\epsilon = 7100$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VI, s. Fig. 1, Kurve a); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,88 und 5,87 μ .

C₁₃H₁₄ON₂ (214,26) Ber. C 72,87 H 6,59 N 13,08% Gef. C 72,74 H 6,83 N 13,27%

Aus der Mutterlauge werden noch 7 g einer Substanz vom Smp. 114–118° gewonnen, die nach Umkristallisation aus Essigester-Petroläther bei 119–120° schmilzt. Mischprobe mit ϵ -Benzimidazolyl-(2)-capronsäure-äthylester (XIV) ohne Depression.

Umsetzung von 2-Carbäthoxycyclohexanon (XIII) mit *o*-Phenylendiamin ohne Lösungsmittel¹⁰: In einem Kölbchen mit langem Hals werden 10,2 g 2-Carbäthoxycyclohexanon (XIII) und 6,48 g *o*-Phenylendiamin 1 1/2 Std. in einem Ölbad von 180–190° erhitzt. Nach dem Erkalten verreibt man die Reaktionsmasse mit Äther, wobei Kristallisation eintritt. Man filtriert ab und wäscht mit wenig kaltem Äther nach. Das erhaltene Rohprodukt wird in 50 ml Essigester warm gelöst. Man fügt wenig Petroläther hinzu und lässt langsam abkühlen, wobei 1 g farblose Nadeln vom Smp. 179–181° auskristallisieren. Mischprobe mit 1-Cyclohexenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XV) ohne Depression. Die UV.- und IR.-Spektren decken sich mit denjenigen von XV.

C₁₃H₁₄ON₂ (214,26) Ber. C 72,87 H 6,59 N 13,08% Gef. C 72,85 H 6,81 N 13,06%

Die Mutterlauge wird mit Essigester verdünnt und dreimal mit 2N NaOH und Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wird der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Man erhält 5 g Blättchen vom Smp. 120–121°. Mischprobe mit ϵ -Benzimidazolyl-(2)-capronsäure-äthylester (XIV) ohne Depression.

1-Cyclohexenyl-benzimidazol-on-(2) (XVI) aus XV: 30,3 g 1-Cyclohexenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XV) werden in 500 ml Äthanol in Gegenwart von 3 g Pd-Kohle (10-proz.) bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung gibt das feste Rohprodukt aus Äthanol-Petroläther 26,2 g 1-Cyclohexenyl-benzimidazol-on-(2) vom Smp. 176–178°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 230 m μ ($\epsilon = 6000$) und 283 m μ ($\epsilon = 7200$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VII, Fig. 1, Kurve b); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,87 und 5,88 μ .

C₁₃H₁₆ON₂ (216,27) Ber. C 72,19 H 7,46 N 12,95% Gef. C 72,16 H 7,38 N 12,97%

1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI) und 4,7-Dihydro-5,6-trimethylen-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (XX) aus 2-Carbäthoxycyclopentanon (XIX) und *o*-Phenylendiamin in Xylol: Eine Lösung von 21,6 g *o*-Phenylendiamin (0,2 Mol) in 250 ml Xylol wird zum Sieden erhitzt und inert 1 Std. mit einer Lösung von 31,2 g 2-Carbäthoxycyclopentanon¹⁶ (0,2 Mol) in 70 ml Xylol versetzt, unter gleichzeitigem Abdestillieren von ca. 100 ml Xylol. Man destilliert dann noch während 1 Std. weitere 50 ml Xylol ab, verdünnt mit 700 ml Benzol, kühlt ab und schüttelt 15 Min. mit eiskalter 5N NaOH. Das ausgeschiedene Natriumsalz wird abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Man trennt vom Filtrat die Xylol-Benzol-Schicht ab, wäscht sie mit Wasser und dampft im Vakuum ein. Der feste Rückstand wird aus Äthanol-Petroläther umkristallisiert, worauf man 12 g (30%) 4,7-Dihydro-5,6-trimethylen-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (XX) vom Smp. 182–184° erhält. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 268 m μ ($\epsilon = 5200$) und 285 m μ ($\epsilon = 4400$) (ähnlich dem UV.-Spektrum von IV, Fig. 2, Kurve c); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,93, 5,92 und 5,99 μ .

C₁₃H₁₂ON₂ (200,23) Ber. C 71,88 H 6,04 N 13,99% Gef. C 71,52 H 6,12 N 13,84%

Man schlemmt das oben isolierte Natriumsalz in Wasser auf, säuert mit Eisessig an und schüttelt mit Essigester, bis Lösung eintritt. Die Essigester-Schicht wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand liefert nach Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther 10 g (25%) 1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI) als farblose Nadeln vom Smp. 157–159°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{\max} 283 m μ ($\epsilon = 8000$) (ähnlich dem Spektrum von VI, Fig. 1, Kurve a); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,88, 5,84 und 6,04 μ .

C₁₃H₁₂ON₂ (200,23) Ber. C 71,88 H 6,04 N 13,99% Gef. C 71,78 H 5,97 N 14,05%

δ -Benzimidazolyl-(2)-valeriansäure-äthylester (XXIV) und 1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI) aus 2-Carbäthoxycyclopentanon (XIX) und *o*-Phenylendiamin in Xylol in Gegenwart von Mineralsäure: In einem Rundkolben mit Rückflusskühler und Wasserabscheider werden 10,8 g *o*-Phenylendiamin (0,1 Mol) und 15,6 g 2-Carbäthoxycyclopentanon (XIX) (0,1 Mol) 4 Std. mit 1 ml konz. Salzsäure in 170 ml Xylol unter Rückfluss gekocht, wobei die sich bildende Wasserschicht fortlaufend abgetrennt wird. Man dampft im Vakuum ein, löst den Rückstand in 500 ml Essigester und extrahiert dreimal mit je 70 ml 2N Salzsäure. Die mit gesättigter Natrium-

¹⁴) E. J. SALMI, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 1805 (1938).

¹⁵) A. KÖTZ & A. MICHELS, Liebigs Ann. Chem. 350, 210 (1906).

¹⁶) W. DIECKMANN, Liebigs Ann. Chem. 317, 51 (1901).

hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschene Essigester-Schicht wird über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisation aus Essigester-Petroläther erhält man aus dem Essigester-Rückstand 3,4 g (17%) 1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI) vom Smp. 157–159°. Mischprobe mit XXI aus dem vorhergehenden Versuch ohne Depression.

Der wässrige Salzsäure-Extrakt wird mit Ammoniaklösung unter Eiskühlung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Nach dem Umkristallisieren des Essigester-Rückstandes aus Äthanol-Petroläther fallen 12,3 g (50%) δ -Benzimidazolyl-(2)-valeriansäure-äthylester (XXIV) vom Smp. 138–140° an. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} 244 $m\mu$ ($\epsilon = 6100$), 274 $m\mu$ ($\epsilon = 7600$) und 282 $m\mu$ ($\epsilon = 8600$) (ähnlich dem UV.-Spektrum von XII, Fig. 3, Kurve e); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,89 und 5,76 μ .

$C_{14}H_{18}O_2N_2$ (246,30) Ber. C 68,27 H 7,37 N 11,37% Gef. C 68,21 H 7,60 N 11,50%

1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI) aus 4,7-Dihydro-5,6-trimethylen-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (XX): Zu einer Lösung von 23 mg Natrium (0,001 Mol) in 50 ml Cellosolve gibt man 2 g der Verbindung XX und kocht 3 Std. unter Rückfluss. Man dampft im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit wenig Eisessig und extrahiert mit Essigester. Die Essigester-Schicht wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach dem Umkristallisieren des Essigester-Rückstandes aus Essigester-Petroläther erhält man 0,7 g (35%) farblose Nadeln vom Smp. 157–159°. Mischprobe mit 1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI) aus der Kondensation von 2-Carbäthoxycyclopentanone mit o-Phenylendiamin ohne Depression.

1-Cyclopentyl-benzimidazol-on-(2) (XXIII) aus XXI: 23,1 g 1-Cyclopentenyl-(1')-benzimidazol-on-(2) (XXI) werden in 120 ml Äthanol in Gegenwart von 3 g Pd-Kohle (10-proz.) bei 30° und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum kristallisiert man den Rückstand aus Essigester-Petroläther und erhält 21 g 1-Cyclopentyl-benzimidazol-on-(2) (XXIII) als farblose Kristalle vom Smp. 123–125°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} 231 $m\mu$ ($\epsilon = 6600$) und 283 $m\mu$ ($\epsilon = 7500$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VII, Fig. 1, Kurve b); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,89 und 5,90 μ .

$C_{12}H_{14}ON_2$ (202,25) Ber. C 71,26 H 6,98 N 13,85% Gef. C 71,16 H 7,09 N 14,01%

4,5,6,7-Tetrahydro-5,6-trimethylen-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (XXII) aus XX: 2,1 g 4,7-Dihydro-5,6-trimethylen-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (XX) werden in 70 ml Äthanol in Gegenwart von 0,3 g Pd-Kohle (10-proz.) bei 44° und Normaldruck hydriert. Man filtriert vom Katalysator, dampft im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigester-Petroläther. Man erhält so 1,4 g der Verbindung XXII vom Smp. 179–180°. Mischprobe mit XX zeigt deutliche Depression. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} 290 $m\mu$ ($\epsilon = 2800$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VIII, Fig. 2, Kurve d); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,95 und 5,96 μ .

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,25) Ber. C 71,26 H 6,98 N 13,85% Gef. C 71,12 H 7,05 N 13,91%

1-(1'-Benzyl-1',2',3',6'-tetrahydro-pyridyl-(4'))-benzimidazol-on-(2) (XXVIIa) aus 1-Benzyl-3-carbäthoxy-piperidon-(4) (XXVIIa) und o-Phenylendiamin¹⁷⁾: Eine Lösung von 43,5 g 1-Benzyl-3-carbäthoxy-piperidon-(4)¹⁷⁾ (XXVIIa) (0,166 Mol) in 430 ml Xylol wird inert 4 Std. zu einer zum Sieden erhitzten Lösung von 18 g o-Phenylendiamin (0,166 Mol) in 800 ml Xylol zugetropft und gleichzeitig 450 ml Xylol abdestilliert. Man dampft darauf im Vakuum zur Trockne ein, kristallisiert den festen Rückstand aus Isopropanol-Petroläther und erhält 35 g (68%) der Verbindung XXVIIa vom Smp. 160–162°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} 282 $m\mu$ ($\epsilon = 6700$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VI, Fig. 1, Kurve a); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,87 und 5,84 μ .

$C_{19}H_{19}ON_3$ (305,37) Ber. C 74,73 H 6,27 N 13,76% Gef. C 74,76 H 6,45 N 13,78%

1-Piperidyl-(4')-benzimidazol-on-(2) (XXIXa) aus XXVIIIa: 10 g 1-(1'-Benzyl-1',2',3',6'-tetrahydro-pyridyl-(4'))-benzimidazol-on-(2) (XXVIIIa) werden in 50 ml Eisessig und 50 ml Äthanol in Gegenwart von 2 g Pd-Kohle (10-proz.) bei 30° und Normaldruck bis zum Verbrauch von 2 Äquiv. Wasserstoff hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst, mit verdünnter Ammoniaklösung alka-

lisch gestellt und viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Der Rückstand der eingedampften Chloroformlösung liefert aus Äthanol-Petroläther 3,8 g 1-Piperidyl-(4')-benzimidazol-on-(2) (XXIXa) vom Smp. 178–180°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} 229 $m\mu$ ($\epsilon = 6250$) und 282 $m\mu$ ($\epsilon = 6700$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VII, Fig. 1, Kurve b); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,88 und 5,89 μ .

$C_{12}H_{15}ON_3$ (217,26) Ber. C 66,34 H 6,96 N 19,34% Gef. C 66,20 H 7,07 N 19,03%

XXIXa-Hydrochlorid: Smp. 305–307°.

1-(1'-Methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-pyridyl-(4'))-benzimidazol-on-(2) (XXVIIIb) aus 1-Methyl-3-carbäthoxy-piperidon-(4) (XXVIIb) und o-Phenylendiamin: Bei der Umsetzung von 1-Methyl-3-carbäthoxy-piperidon-(4)¹⁸⁾ (XXVIIb) mit o-Phenylendiamin arbeitet man nach dem gleichen Verfahren wie bei der Herstellung von XXVIIIa. Das so erhaltene Produkt XXVIIIb schmilzt bei 181–183° (aus Essigester-Äthanol-Petroläther). UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} 282 $m\mu$ ($\epsilon = 6600$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VI, Fig. 1, Kurve a); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,87 und 5,84 μ .

$C_{13}H_{15}ON_3$ (229,27) Ber. C 68,10 H 6,59 N 18,33% Gef. C 67,83 H 6,61 N 18,29%

1-(1'-Methyl-4'-piperidyl)-benzimidazol-on-(2) (XXIXb) aus XXVIIIb: 15 g 1-(1'-Methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-pyridyl-(4'))-benzimidazol-on-(2) (XXVIIIb) werden in 150 ml Äthanol in Gegenwart von 1,5 g Pd-Kohle (10-proz.) hydriert. Man erhält nach üblicher Aufarbeitung 11,6 g 1-(1'-Methyl-piperidyl-(4'))-benzimidazol-on-(2) (XXIXb) vom Smp. 202–204° (aus Äthanol-Petroläther). UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} 230 $m\mu$ ($\epsilon = 6700$) und 282 $m\mu$ ($\epsilon = 7000$) (ähnlich wie UV.-Spektrum von VII, Fig. 1, Kurve b); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,86 und 5,87 μ .

$C_{13}H_{17}ON_3$ (231,29) Ber. C 67,50 H 7,41 N 18,17% Gef. C 67,48 H 7,43 N 17,91%

XXIXb-Hydrochlorid: Smp. 288–290° (Zers.).

Die analytischen Daten stammen aus unseren mikroanalytischen Laboratorien (Dres. H. GYSEL und W. PADOWETZ), die UV.-Absorptionsspektren aus dem physikalisch-chemischen Laboratorium (Dres. R. ROMETSCH und H. HÜRZELER) und die IR.-Spektren aus den physikalischen Laboratorien (Dres. E. GANZ und R. ZÜRCHER). Allen diesen Herren danken wir für ihre bereitwillige Hilfe.

SUMMARY

The products of the condensation of o-phenylenediamine with ethyl acetoacetate were re-investigated. Depending on the reaction conditions, 2-methylbenzimidazole (II), 2-isopropenyl-benzimidazole-2-one (VI) and 4,7-dihydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-7-one (IV) were obtained. 2-Acetylbenzimidazole, which had erroneously been described in the literature, could not be isolated from the above mentioned reaction; it was prepared by condensing o-phenylenediamine with the ketal of ethyl acetoacetate followed by hydrolysis of the ketal group. The investigation was extended to the reaction of o-phenylenediamine with 2-carbäthoxycyclohexanone and 2-carbäthoxycyclopentanone as well as with N-substituted 3-carbäthoxy-4-piperidones.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

¹⁸⁾ S. M. McELVAIN & K. RORIG, J. Amer. chem. Soc. 70, 1822 (1948).