

derschlag aus. Dieser wird mit 10 ml THF und 10 ml Dichlormethan gewaschen und unter Lichtausschluß über  $P_2O_5$  getrocknet: 0,33 g (56 %). Schmp. 95–100° (Zers.). – IR (Polyäthylen): 1625 (C=C), 520 und 560  $cm^{-1}$  (C–TI). MS: 203, 205 (Intensitätsverhältnis 3 : 7).  $C_{19}H_{25}N_4O_4$  (577,8) Ber.: C 39,50 H 4,36 N 9,70; Gef.: C 39,48 H 4,47 N 8,94.

*N*<sup>1</sup>-Cyan-*N*<sup>2</sup>-pentamethylen-3-dimethylaminomethylen-5-jod-1,4-cyclopentadien-1-carboxamidin (16)

0,58 g (1 mmol) 15 werden in 5 ml DMSO gelöst und mit 3,7 g (2,2 mmol) festem, fein verriebenem Kaliumjodid versetzt. Nach 3 min. Rühren filtriert man ausgefallenes TIJ ab, wäscht zweimal mit jeweils 2 ml DMSO nach und gießt die vereinigten Filtrate in 50 ml Eiswasser. Dabei fällt 16 kristallin in quant. Ausbeute an. Schmp.: 166° (Aceton/Pentan). – IR (KBr): 2150 (CN), 1625, 1550 (C=C), 980  $cm^{-1}$ . – MS: 382 ( $M^+$ , 31 %), 299 (9,2 %), 298 (7 %), 128 (100 %), 127 (68 %), 273 (20 %), 256 (61 %). – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,75 (m), 3,6 (m, Piperidin), 3,3 (s), 3,45 [s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6,5 (d), 7,05 (d, 1-H, 4-H), 7,18 (6-H). – UV (Methanol): 343 nm (4,42), 275 (3,95), 239 (4,07).  $C_{15}H_{19}N_4J$  (382,3) Ber.: C 47,13 H 5,01 N 14,66; Gef.: C 46,48 H 5,05 N 15,32.

Anschrift: Prof. Dr. K. Hartke, Marbacher Weg 6, D 3550 Marburg/Lahn.

[Ph 833]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381–393 (1978)

Hans Möhrle und Joachim Gerloff

### Tricyclische Benzimidazolderivate\*)

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin und dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf  
(Eingegangen am 7. April 1977)

Die Reaktion von *o*-Phenylendiamin-Derivaten mit Quecksilber(II)-AcDTA zeigt, daß auch aromatische tertiäre Amine einer *N*-Dehydrierung mit Nachbargruppenbeteiligung zugänglich sind. Die Einflüsse der Ringgröße des Amins sowie die Stereochemie der Zwischenprodukte bei der Entstehung der Titelverbindungen werden diskutiert.

#### Tricyclic Benzimidazole Derivatives

The reaction of *o*-phenylenediamine derivatives with mercury(II) EDTA shows that aromatic tertiary amines can be *N*-dehydrogenated with neighbouring group participation. The influence of the ring size of the amine and the stereochemistry of intermediate products on the formation of the title compounds are discussed.

\* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme zum 70. Geburtstag gewidmet.

Die Dehydrierung tertiärer alicyclischer Amine mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat kann bei Vorliegen zusätzlicher nucleophiler Funktionen im Molekül in geeigneter Entfernung und sterischer Anordnung zu einer doppelten Dehydrierung unter Bildung von Bicyclen<sup>1)</sup> oder deren Hydrolyseprodukten<sup>2)</sup> führen. Im Hinblick auf die Nachbargruppe erstreckt sich die Anwendbarkeit dieser Reaktion auch auf aromatische Funktionen. So liefern *o*-Amino-benzylamine bei der Dehydrierung cyclische Amidine<sup>3)</sup>, während Phenol-*Mannich*basen entsprechende Phenol-Lactame<sup>4)</sup> ergeben. Als Dehydrierungszentren wurden aber bisher lediglich cyclische tertiäre aliphatische Amine benutzt, da hierbei aufgrund der relativ starken Basizität stets mit einer Stickstoff-Dehydrierung gerechnet werden konnte.

Es erhob sich daher die Frage, ob auch schwächer basische, aromatische Amine einer Dehydrierung und weiterhin einer Nachbargruppenbeteiligung nucleophiler Funktionen zugänglich sind. Deshalb wurden als Modellsubstanzen die *o*-Phenylendiamin-Derivate **6–10** aus 2-Chlor-nitrobenzol mit den entsprechenden sekundären Aminen über die *o*-Nitro-anilin-Derivate und anschließende Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in konz. Salzsäure dargestellt.

Die Dehydrierungen dieser aromatischen Diamine **6–9** wurden mit der für 8 Oxidat.-Äquiv. berechneten Menge Reagens aus gelbem Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat in 50proz. Äthanol unter Standardbedingungen<sup>5)</sup> durchgeführt. Bei allen Verbindungen – ausgenommen beim Morpholin-Derivat **8** – setzte die Reaktion stets spontan nach Zugabe des Amins zur Reagenslösung ein und verlief außerordentlich rasch. Als Umsetzungsprodukte konnten die entsprechenden Amidine **11–14**, die 1,2-disubstituierte Benzimidazole darstellen, in z. T. quantitativer Ausbeute erhalten werden (Tab. 1).

Der Verlauf der Dehydrierung lehrt, daß auch schwächer basische Amine, z. B. aromatischen Charakters, einer Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung zugänglich sind. Offensichtlich findet daran anschließend unter Nachbargruppenbeteiligung eine intramolekulare *Mannich*-Reaktion statt, die zu den 1,2-disubstituierten Dihydrobenzimidazolen führt. Diese Derivate sind bekanntermaßen sehr oxidationsempfindlich, so daß allein aus dem Verbrauch an Dehydrierungsreagens nicht auf eine zweite stereoelektronische Dehydrierung geschlossen werden kann, die schließlich die Benzimidazol-Derivate ergibt.

In diesem Zusammenhang überraschte es zunächst, daß das Pyrrolidin-Derivat **6** nicht unter Zwei-Elektronenentzug reagierte, sondern ebenfalls doppelt dehydriert wurde. Es wäre nach den bisherigen Untersuchungen zu erwarten gewesen, daß der

1 H. Möhrle und S. Mayer, *Tetrahedron Lett.* 1967, 5173.

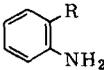
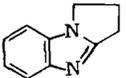
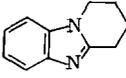
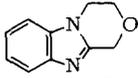
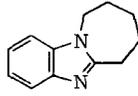
2 H. Möhrle, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 299, 122 (1966) und frühere Mitt.

3 H. Möhrle und P. Gundlach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 306, 541 (1973).

4 H. Möhrle und P. Gundlach, *Tetrahedron* 27, 3695 (1971).

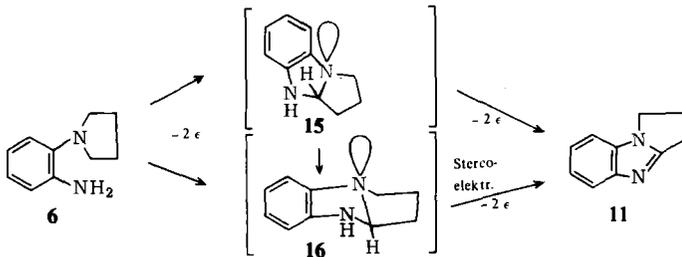
5 H. Möhrle und P. Gundlach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 302, 291 (1969).

Tab. 1: Dehydrierung von 6–9

Edukt	Produkt	Ausbeute (% d. Th.)
 R =  <b>6</b>	 <b>11</b>	quant.
R =  <b>7</b>	 <b>12</b>	quant.
R =  <b>8</b>	 <b>13</b>	46,7 (150 Min. Reaktionszeit)
R =  <b>9</b>	 <b>14</b>	quant.

zunächst entstehende Bicyclus vom Octantyp nicht mehr stereoelektronisch weiterreagieren könnte. Für dieses andersartige Verhalten sind drei Gründe zu diskutieren:

1. Das als Zwischenprodukt gebildete Azapyrrolizidin-Derivat **15** liegt, wie das Pyrrolizidin selbst, nur in der *cis*-verknüpften Form vor<sup>6)</sup>, zusätzlich durch den ebenen Benzolring fixiert. Die zweite Dehydrierung wäre dann die Folge einer unspezifischen Oxidation zum quasi-aromatischen Benzimidazol **11**.



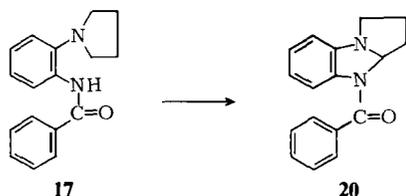
2. Die zweite Dehydrierung geht vom sekundären Stickstoff des Azapyrrolizidins **15** aus, verläuft also unter stereoelektronischen Bedingungen. Sekundäre Amine reagieren aber im allgemeinen – mit Ausnahme einiger Tetrahydroisochinolin-Derivate<sup>7)</sup> – nicht mit Quecksilber(II)-AeDTA.

6 F. Bohlmann und C. Arndt, Chem. Ber. 91, 2167 (1958).

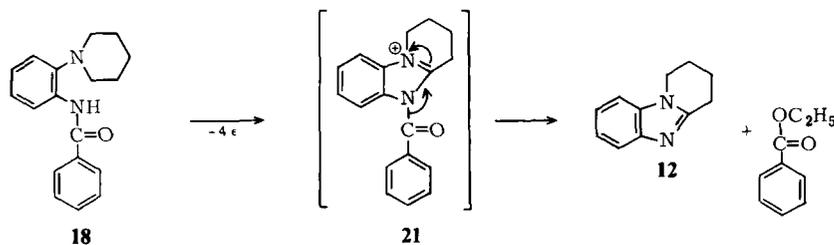
7 J. Knabe und H. Roloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 561 (1965).

3. Nach früheren Ergebnissen<sup>8)</sup> könnte auch vermutet werden, daß im vorliegenden Fall das Azapyrrolizidin aufgrund der Möglichkeit des Stickstoffs, durchzuschwingen, zumindest im N-merkuriierten Komplex in der Lage sein müßte, die trans-verknüpfte Form **16** einzunehmen, wobei nicht entschieden werden kann, ob dies durch die Besetzung einer Koordinationsstelle im Komplex durch den Stickstoff ausgelöst oder begünstigt wird.

Für eine Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten wurden die benzoilylierten Amine **17**–**19** dargestellt und dehydriert.



Durch den partiellen Doppelbindungscharakter der Amidfunktion in Verbindung **17** sollte eine Einebnung des Azapyrrolizidin-Ringsystems resultieren, ein Durchschwingen des Stickstoffs zur trans-Form somit unmöglich sein. In Übereinstimmung mit dieser These wurde bei der Dehydrierung ausschließlich das Dihydrobenzimidazol-Derivat **20** in guter Ausbeute isoliert.



Erwartungsgemäß kommt es bei der Dehydrierung des Amids **18** zu einem doppelten Zwei-Elektronenentzug, da im Zwischenprodukt eine trans-Verknüpfung möglich und auch wahrscheinlich ist. Überraschenderweise wurde aber in quantitativer Ausbeute das Benzimidazol-Derivat **12** erhalten sowie Benzoesäureäthylester gaschromatographisch nachgewiesen. Unter der Annahme, daß die Dehydrierung die Stufe des N-Benzoylbenzimidazols **21** durchläuft, könnte die leichte Hydrolysierbarkeit auf den Azolid-Charakter dieser Spezies zurückgeführt werden<sup>9)10)11)</sup>. Aufgrund der zusätzlichen

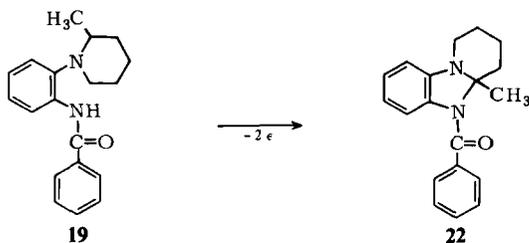
8 H. Möhrle, Chr. Kamper und R. Feil, Z. Naturforsch. 31b, 99 (1976).

9 H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 (1956).

10 H. A. Staab, Chem. Ber. 90, 1320 (1957).

11 H. A. Staab, W. Otting und A. Ueberle, Z. Elektrochem. 61, 1000 (1957).

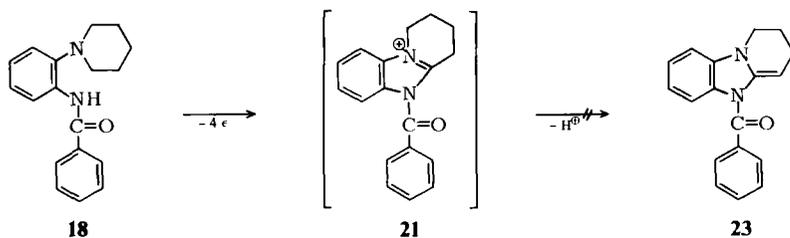
pseudoquartären Struktur des Zwischenproduktes **21** ist aber eine Fragmentierung in Analogie zu *Grob*<sup>12)13)</sup> sehr viel wahrscheinlicher.



Die Dehydrierung des Amids **19** verlief unter Zwei-Elektronenentzug, da der  $\alpha$ -ständige Wasserstoff am tertiären Kohlenstoffatom wegen der größeren Stabilität eines tertiären Carbeniumions bevorzugt als Proton eliminiert wird. Eine doppelte Dehydrierung in Richtung zum sekundären Kohlenstoffatom fand nicht statt, was den bisherigen Erfahrungen entspricht.

Die Ergebnisse der Dehydrierungen der *o*-Phenylen-diamine zeigen im Vergleich<sup>8)</sup>, daß in bezug auf den Dehydrierungsmechanismus des Pyrrolidin-Derivates **6** die diskutierte Möglichkeit 3. als wahrscheinlich angenommen werden darf.

Überraschend war für uns der Reaktionsverlauf beim Einsatz des Benzamid-Derivates **18** in die Dehydrierung, weil *Huisgen* und *Rist*<sup>14)</sup> das Benzoylprodukt **23** bei der Umsetzung von 1,2-Tetramethylen-benzimidazol **12** erhalten haben.



Eigentlich sollte diese Verbindung, wenn sie stabil ist, auch bei einer doppelten Dehydrierung des Piperidino-phenylbenzamids entstehen, nämlich durch Umlagerung der primär entstandenen Iminiumverbindung **21** in das Enamin **23**. Wir erhielten aber das Benzimidazol-Bruchstück **12**, das durch Abspaltung des Benzoylrestes gebildet wird.

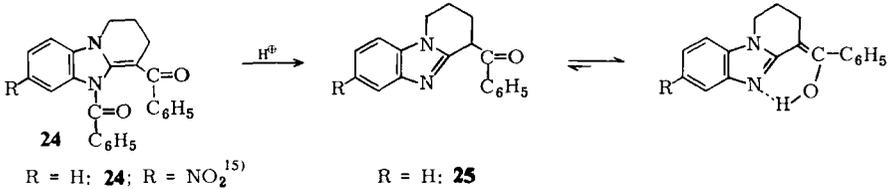
12 C. A. Grob und P. W. Schiess, *Angew. Chem.* 79, 1 (1967).

13 C. A. Grob, *Angew. Chem.* 81, 543 (1969).

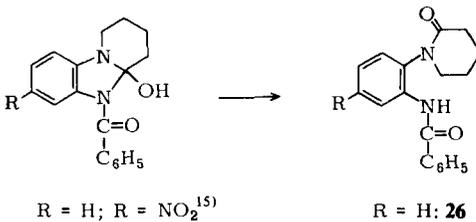
14 R. Huisgen und H. Rist, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 594, 159 (1955).

Beim Nacharbeiten der von *Huisgen* und *Rist* angegebenen Benzoylierungsvorschrift<sup>14)</sup> wurde gefunden, daß das zunächst gebildete Dibenzoylprodukt **24** in heissem Äthanol oder heißer Salzsäure wieder leicht einen Benzoylrest unter Rearomatisierung abspaltet. Das resultierende Produkt **25** wurde aufgrund seines spektralen Verhaltens als 4-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazol erkannt, das im Tautomeriegleichgewicht überwiegend in seiner Enolform vorliegt. Somit muß der Strukturvorschlag von *Huisgen* und *Rist* korrigiert werden.

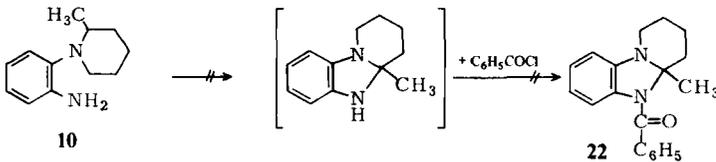
**12** verhält sich bei der Benzoylierung damit völlig analog der von *Spiegel* und *Kaufmann*<sup>15)</sup> beschriebenen Umsetzung von 1,2-Tetramethylen-5-nitrobenzimidazol.



Als Nebenprodukt wurde ferner das Lactam **26** isoliert, das vermutlich durch Hydrolyse des N-Benzoyl-Zwischenproduktes über eine Carbinolbase im alkalischen Milieu entstanden ist.



Bei der Dehydrierung des Pipecolin-Derivates **10** deutet die Abscheidung von 95 % Quecksilber, berechnet für 4 Oxidat.-Äquiv., auf einen ungewöhnlichen Verlauf der Reaktion hin. Um auch eine teilweise Reaktion im erwarteten Sinn auszuschließen, wurde das Dehydrierungsprodukt benzoyliert und dc mit authentischem **22** verglichen. Dabei zeigte sich, daß keine Spur **22** entstanden und damit auch das Mono-Dehydrierungsprodukt entweder nicht gebildet oder zumindest am Ende der Reaktionszeit nicht mehr vorhanden war.



15 L. Spiegel und H. Kaufmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 679 (1908).

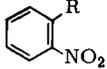
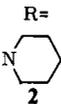
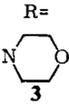
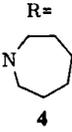
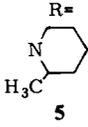
Vielmehr lieferte die Dehydrierung von **10** Polymerprodukte, was im Hinblick auf die abgeschiedene Quecksilbermenge auch plausibel erscheint.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

### Experimenteller Teil

Die Darstellung der 1-(2-Nitro-phenyl)-amine erfolgte in Analogie zu *Nair* und *Adams*<sup>16)</sup> (Tab. 2). Nähere Einzelheiten s.<sup>17)</sup>

Tab. 2:

	Schmp. bzw. Sdp. (Torr)		Ausb. (% d. Th.)	Elementaranalyse
 <b>1</b>	Sdp. <sub>0,2</sub> 120–122°		87,9	
	Lit. <sup>16)</sup> Sdp. <sub>0,1</sub> 105–107° Lit. <sup>18)</sup> Schmp. 34–35° <i>Perchlorat</i> (Äthanol): Schmp. 184,5–185°			$C_{10}H_{12}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (292,7) Ber.: N 9,57 Gef.: N 9,47
 <b>2</b>	Schmp. 77°		91	
	Lit. <sup>19)</sup> Schmp. 81° Lit. <sup>20)</sup> Schmp. 77–77,5°			$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,2) Ber.: N 13,59 Gef.: N 13,82
 <b>3</b>	Schmp. 40°		86	
	Lit. <sup>21)</sup> Schmp. 40–41° <i>Perchlorat</i> (Äthanol): Schmp. 197–197,5° (Zers.)			$C_{10}H_{12}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (308,7) Ber.: N 9,08 Gef.: N 9,01
 <b>4</b>			83,5	
	<i>Perchlorat</i> (Äthanol): Schmp. 196–197° (Zers.)			$C_{12}H_{16}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (320,7) Ber.: N 8,74 Gef.: N 8,81
 <b>5</b>	Sdp. <sub>14</sub> 176°		61,8	
	Lit. <sup>18)</sup> Schmp. 75° Lit. <sup>22)</sup> Schmp. 27–27,5° <i>Perchlorat</i> (Äthanol): Schmp. 170–172°			$C_{12}H_{16}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (320,7) Ber.: N 8,74 Gef.: N 8,81

Die Darstellung der 1-(2-Amino-phenyl)-amine erfolgte durch Reduktion der Verbindungen 1–5 analog<sup>23)</sup> (Tab. 3).

Tab. 3:

Substanz	Schmp. bzw. Sdp. (Torr)	Ausb. (% d. Th.)	Elementaranalyse (% d. Th.)
6	Sdp. <sub>2</sub> 97–100° Lit. <sup>16)</sup> Sdp. <sub>0,07</sub> 73–75° <i>Di-Perchlorat</i> (Propanol/Äther): Schmp. 187–188° (Zers.)	90,6	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> · 2 HClO <sub>4</sub> (363,2) Ber.: N 7,71 Gef.: N 7,96
7	Schmp. 45° Lit. <sup>24)</sup> Schmp. 45,5° <i>Mono-Perchlorat</i> (Propanol): Schmp. 140–142°	90,6	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> · HClO <sub>4</sub> (276,7) Ber.: N 10,13 Gef.: N 10,20
8	Schmp. 98° Lit. <sup>21)</sup> Schmp. 98–98,5°	88,1	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (178,2) Ber.: N 15,72 Gef.: N 15,68
9	Sdp. <sub>14</sub> 164–168° Lit. <sup>25)</sup> Sdp. <sub>10</sub> 160° <i>Mono-Perchlorat</i> (Propanol): Schmp. 121–123°	73,5	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> · HClO <sub>4</sub> (290,8) Ber.: N 9,64 Gef.: N 9,59
10	Sdp. <sub>1</sub> 90–91° Schmp. 44–45° Lit. <sup>18)</sup> 45° <i>Mono-Perchlorat</i> (Propanol): Schmp. 130–131°	71	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> · HClO <sub>4</sub> (290,7) Ber.: N 9,64 Gef.: N 9,58

16 M. D. Nair und R. Adams, J. Am. Chem. Soc. 83, 3518 (1961).

17 Joachim Gerloff, Dissertation FU Berlin 1975.

18 O. Meth-Cohn, R. K. Smalley und H. Suschitzky, J. Chem. Soc. 1963, 1666.

19 E. Lellmann und W. Geller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2281 (1888).

20 M. K. Seikel, J. Am. Chem. Soc. 62, 750 (1940).

21 C. B. Kremer, M. Meltsner und L. Greenstein, J. Am. Chem. Soc. 61, 2552 (1939).

22 F. Pietra und F. Del Cima, J. Org. Chem. 33, 1411 (1968).

23 M. M. Sidky und A. A. El-Kateb, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 571 (1968).

24 E. Lellmann und R. Just, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 2103 (1891).

25 K. H. Saunders, J. Chem. Soc. 1955, 3275.

*1-(2-Benzamido-phenyl)-pyrrolidin (17)*

Nach <sup>16)</sup> wurde zu einer Mischung von 2,0 g (0,012 mol) 6 und 20 ml 10proz. Natronlauge 2,0 ml (0,014 mol) Benzoylchlorid gegeben und so lange geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorids nicht mehr wahrnehmbar war. Das sich fest abscheidende Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus verd. Äthanol. Schmp.: 129–130°; Ausb.: 2,9 g (88,4 % d. Th.). IR: NH-Valenzschw. bei 3315 cm<sup>-1</sup> (scharf); C=O-Valenzschw. (Amid I) bei 1635 cm<sup>-1</sup> (scharf); C=C-Valenzschw. (Aromat) bei 1595 cm<sup>-1</sup>; Amid II und Aromat bei 1510–1495 cm<sup>-1</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (266,3) Ber.: C 76,67 H 6,81 N 10,52; Gef.: C 76,28 H 6,82 N 10,51.

*1-(2-Benzamido-phenyl)-piperidin (18)*

Darstellung analog 17. Schmp.: 79–80° (Lit. <sup>16)</sup> 79–80°); Ausb.: 89,3 % d. Th. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (280,4) Ber.: N 9,99; Gef.: N 10,00.

*1-(2-Benzamido-phenyl)-2-methyl-piperidin (19)*

Darstellung analog 17. Schmp.: 99–100°; Ausb.: 86,7 % d. Th. IR: NH-Valenzschw. bei 3280 cm<sup>-1</sup> (scharf); C=O-Valenzschw. (Amid I) bei 1665 cm<sup>-1</sup>; C=C-Valenzschw. (Aromat) bei 1585 cm<sup>-1</sup>; Amid II und Aromat bei 1505 cm<sup>-1</sup> (breit). C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (294,4) Ber.: C 77,51 H 7,53 N 9,52; Gef.: C 77,27 H 7,53 N 9,49.

*Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-pyrrolidin (6)*

1,0 g 6, 5,37 g gelbes Quecksilberoxid und 9,28 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierungsreaktion setzte sofort ein, die Farbe der Lösung nach Ablauf der Reaktionszeit war gelblich. Abgesch. Quecksilbermenge: für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 249,4 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN; Gef.: 225,5 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN (90,4 % d. Th.). Die Aufarbeitung ergab einen schnell erstarrenden Rückstand, der aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Durch NMR- und Massenspektren wurde die Substanz als 1,2-Trimethylen-benzimidazol (11) identifiziert. Schmp.: 115° (Lit. <sup>16)</sup> 114–115°, <sup>26)</sup> 115°); Ausb.: prakt. quant. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (158,2) Ber.: N 17,71; Gef.: N 17,72; Gef.: Mol.-Masse 158 (ms).

*Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-piperidin (7)*

1,0 g 7, 4,91 g gelbes Quecksilberoxid und 8,46 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Reaktion setzte sofort ein, die Farbe der Lösung nach Ablauf der Dehydrierungszeit war schwach gelblich. Abgesch. Quecksilbermenge: für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 228,0 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN; Gef.: 219,5 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN (96,2 % d. Th.). Die Aufarbeitung lieferte einen kristallinen Rückstand, der durch Umkristallisieren aus Cyclohexan gereinigt wurde. Durch NMR- und Massenspektren wurde die Substanz als 1,2-Tetramethylen-benzimidazol (12) erkannt. Schmp.: 101° (Lit. <sup>16)</sup> 99–100°, <sup>25)</sup> 101–102°, <sup>27)</sup> 107°, <sup>14)</sup> 100–101°, <sup>28)</sup> 100–102,5°); Ausb.: prakt. quant. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (172,2) Ber.: N 16,27; Gef.: N 16,27; Gef.: Mol.-Masse 172 (ms).

26 W. Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 596, 209 (1955).

27 G. Morgan und J. Steward, J. Chem. Soc. 1938, 1292.

28 W. L. Mosby, J. Org. Chem. 24, 419 (1959).

*Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-morpholin (8)*

1,0 g 8, 4,85 g gelbes Quecksilberoxid und 8,38 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierungszeit betrug 150 Min., erste Quecksilberabscheidung nach ca. 20 Min. Abgesch. Quecksilbermenge: für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 225,2 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN; Gef.: 86,5 mol 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN (38,4 % d. Th.). Die Aufarbeitung ergab laut DC ein Gemisch von etwa gleichen Teilen Ausgangssubstanz und Reaktionsprodukt. Mehrmaliges Umkristallisieren ergab 1-H-3,4-Dihydro-p-oxazino-[4,3-a]benzimidazol (13), dessen Struktur durch NMR- und Massenspektren gesichert wurde. Schmp.: 129–130° (Lit.<sup>16</sup>) 129–130°; Ausb.: 455 mg (46,7 % d. Th.) C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (174,2) Ber.: N 16,08; Gef.: N 16,20; Gef.: Mol.-Masse 174 (ms).

*Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-hexamethylenimin (9)*

1,0 g 9, 4,59 g gelbes Quecksilberoxid und 7,94 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierung setzte spontan ein, die Reaktionslösung färbte sich allmählich gelblich. Abgesch. Quecksilbermenge: für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 213,0 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN; Gef.: 144,0 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN (67,6 % d. Th.). Nach der üblichen Aufarbeitung und Reinigung wurde eine kristalline Substanz erhalten, die ihren analytischen Daten nach 1,2-Pentamethylen-benzimidazol (14) darstellte. Schmp.: 124° (Lit.<sup>16</sup>) 124–125°, <sup>25</sup>) 125–126°; Ausb.: prakt. quant. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (186,3) Ber.: N 15,04; Gef.: N 15,02; Gef.: Mol.-Masse 186 (ms).

*Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-2-methyl-piperidin (10)*

1,0 g 10, 2,30 g gelbes Quecksilberoxid und 3,97 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierungsreaktion setzte sofort ein, wobei die Lösung eine tief dunkelrote Färbung annahm. Abgesch. Quecksilbermenge: für 2 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 106,8 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN; Gef.: 203,0 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN (95 % d. Th. für 4 Oxidat.-Äquiv.). Das Reaktionsgemisch wurde mit Benzoylchlorid in 10proz. Natronlauge umgesetzt. Wie der dc-Vergleich mit auf anderem Wege dargestelltem 3-Benzoyl-2-methyl-1,2-tetramethylen-dihydrobenzimidazol (22) bewies, war in dem Polymerprodukt der Dehydrierung von 10 kein Dihydrobenzimidazol, das nach Benzolieren ebenfalls 22 hätte liefern müssen.

*Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-pyrrolidin (17)*

1,0 g 17, 1,62 g gelbes Quecksilberoxid und 2,85 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.). Die Substanz erwies sich als schlecht löslich in der Reagenslösung. Nach ca. 20 Min. Reaktionsdauer wechselte die Farbe von Hellgelb nach Rötlich. Abgesch. Quecksilbermenge: für 2 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 75,0 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN; Gef.: 85,5 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN (114 % d. Th.). Die übliche Aufarbeitung erbrachte 830 mg Reaktionsprodukt, das sich als dc-einheitlich erwies. Es wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 88–89,5°; Ausb.: 830 mg (83,7 % d. Th.). IR: C=O-Valenzschw. (Amid I) bei 1635 cm<sup>-1</sup>; C=C-Valenzschw. (Aromat) bei 1585 cm<sup>-1</sup>; Amid II und Aromat bei 1475 cm<sup>-1</sup> (breit, mit Schulter). Aufgrund der spektralen Daten wurde die Substanz als 3-Benzoyl-2-H-1,2-trimethylen-dihydrobenzimidazol (20) charakterisiert. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (264,3) Ber.: C 77,25 H 6,10 N 10,60; Gef.: C 77,24 H 6,22 N 10,63; Gef.: Mol.-Masse 264 (ms).

*Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-piperidin (18)*

1,0 g 18, 3,09 g gelbes Quecksilberoxid und 5,34 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Das Einsetzen der Quecksilberabscheidung war nach ca. 3 Min. zu beobachten, sie ging jedoch sehr langsam vonstatten. Nach ca. 30 Min. nahm die Dehydrierungsgeschwindigkeit plötzlich erheblich zu, wobei die Farbe der Reaktionslösung von Gelblich nach Rötlich wechselte. Abgesch. Quecksilber-

menge: für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 143,5 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ; Gef.: 140,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (97,5 % d. Th.). Die Aufarbeitung ergab 620 mg einer Substanz, die in allen Daten mit denen von 1,2-Tetramethylen-benzimidazol (12) übereinstimmte. Daneben konnte aus dem Ansatz gc Benzoessäureäthylester nachgewiesen werden.

#### Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-2-methyl-piperidin (19)

1,0 g 19, 1,47 g gelbes Quecksilberoxid und 2,55 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.). Einsetzen der Dehydrierungsreaktion nach ca. 2 Min. allmählich, wobei die Lösung Gelbfärbung annahm. Abgesch. Quecksilbermenge: für 2 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 68,1 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ; Gef.: 42,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (61,7 % d. Th.). Nach Aufarbeitung fiel ein Rückstand von 984 mg an, der nach dem DC aus dem Reaktionsprodukt und unveränderter Ausgangssubstanz bestand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol ließen sich dc-reine, leuchtend gelbe Kristalle erhalten. Die spektralen Daten wiesen das Dehydrierungsprodukt als 3-Benzoyl-2-methyl-1,2-tetramethylen-dihydrobenzimidazol (22) aus. Schmp.: 137–138°; Ausb.: 690 mg (69,4 % d. Th.). IR: C=O-Valenzschw. (Amid I) bei 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C-Valenzschw. (Aromat) bei 1595  $\text{cm}^{-1}$ ; Amid II und Aromat bei 1475  $\text{cm}^{-1}$  (Schulter).  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (292,4) Ber.: C 78,04 H 6,89 N 9,58; Gef.: C 77,82 H 6,87 N 9,59; Gef.: Mol.-Masse 292 (ms).

#### Benzoylierung von 1,2-Tetramethylen-benzimidazol (12)

a) Nach <sup>14)</sup> wurden 2,0 g 12 mit 6,8 g Benzoylchlorid in 40 ml 10proz. Natronlauge so lange geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorids verschwunden war. Das alsbald erstarrende Reaktionsprodukt wurde mit Wasser alkalifrei gewaschen. Der in Äther unlösliche Anteil wurde in Chloroform aufgenommen und bis zur Trübung mit Äther versetzt. Es fielen 3,2 g einer Substanz an, die nach den spektralen Daten 4,5-Dibenzoyl-1,2,3,5-tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazol (24) darstellte. Schmp.: 185–187° (Zers.); Ausb.: 3,2 g (72,4 % d. Th.). IR: C=O-Valenzschw. bei 1715  $\text{cm}^{-1}$  (stark); C=C-Valenzschw. bei 1620  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C-Valenzschw. (Aromat) bei 1585 und 1475  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (380,4) Ber.: C 78,93 H 5,30 N 7,37; Gef.: C 79,30 H 5,36 N 7,18; Gef.: Mol.-Masse 380 (ms).

b) Die bei der Benzoylierung anfallende alkalische Lösung wurde mit Ammoniumchlorid versetzt und leicht erwärmt. Der sich abscheidende Niederschlag wurde als 1-(2-Benzamido-phenyl)-piperidin-(2) (26) identifiziert. Umkristallisation aus Benzol/Ligroin; Schmp.: 158–159°; Ausb.: 150 mg (4,4 % d. Th.).

IR: NH-Valenzschw. bei 3250  $\text{cm}^{-1}$  (breit); C=O-Valenzschw. (Amid I) bei 1650  $\text{cm}^{-1}$ ; Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1620  $\text{cm}^{-1}$  (Schulter); C=C-Valenzschw. (Aromat) bei 1580 und 1470  $\text{cm}^{-1}$  (breit mit Schulter).  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (294,3) Ber.: C 73,45 H 6,16 N 9,52; Gef.: C 73,14 H 6,07 N 9,38; Gef.: Mol.-Masse 294 (ms).

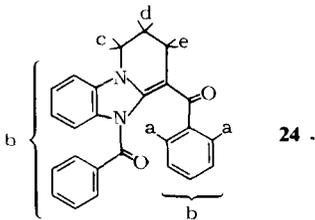
c) 2,0 g 24 wurden in 20 ml 25proz. Salzsäure 6 h im Bombenrohr auf 130° erhitzt. Unter Kühlung wurde schwach alkalisiert und durch Zusatz von Ammoniumchlorid gepuffert. Die Extraktion mit Äther ergab nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. 4-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[1,2-a]-benzimidazol (25). Durch Kochen von 24 in Äthanol (2 h unter Rückflußkühlung) wurde 25 ebenso erhalten. Daneben trat Geruch nach Benzoessäureäthylester auf. Schmp.: 168–169° (Lit. <sup>23)</sup> 162,5–163,5° \*); Ausb.: 1,25 g (86,2 % d. Th.).

IR (KBr): C=C-Valenzschw. bei 1623  $\text{cm}^{-1}$  (Schulter); C=C-Valenzschw. (Aromat) bei 1590 und 1495  $\text{cm}^{-1}$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ): Absorptionsbande zusätzlich bei 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschw.).

\* Von den Autoren wurde das strukturisomere 5-Benzoyl-1,2,3,5-tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazol (23) angenommen.

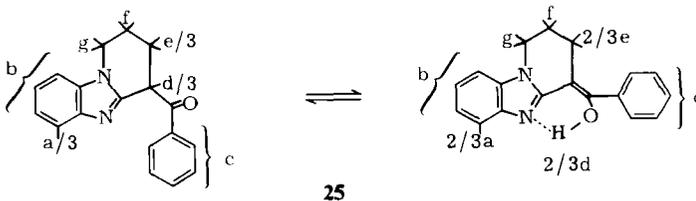
$C_{18}H_{16}N_2O$  (276,3) Ber.: C 78,24 H 5,84 N 10,14; Gef.: C 77,99 H 5,92 N 10,14; Gef.: Mol.-Masse 276 (ms).

Vergleich der Kernresonanzspektren von 24 und 25



- $H_{(a)}$  2-Protonen-Multipl. mit Schwerpunkt bei  $\delta = 8,2$  ppm  
 $H_{(b)}$  12-Protonen-Multipl. im Bereich  $\delta = 7,73$  bis  $6,97$  ppm  
 $H_{(c)}$  2-Protonen-Tripl. bei  $\delta = 4,10$  ppm  
 $H_{(e)}$  2-Protonen-Tripl. bei  $\delta = 2,88$  ppm  
 $H_{(d)}$  grobes 2-Protonen-Quint. mit Schwerpunkt um  $\delta = 2,15$  ppm

Das NMR-Spektrum von 25 in  $CDCl_3$  zeigt den Gleichgewichtszustand von Keto- und tautomerer Enol-Form.



Die Integration des groben Triplets mit Schwerpunkt bei  $\delta = 3,95$  ppm ergibt 2 Protonen, ebenso das Quintett bei  $\delta = 1,94$  ppm. Diese Signale können den Protonen  $H_{(g)}$  und  $H_{(f)}$  zugeordnet werden, da deren chemische Verschiebung von der Gleichgewichtslage praktisch nicht beeinflusst wird. Ferner sind die Aromaten-Protonen  $H_{(b)}$  und  $H_{(c)}$ , die ein breites Multipl. im Bereich zwischen  $\delta = 7,75$  und  $7,0$  ppm zeigen, für Keto- und Enolform nicht unterscheidbar.

Das aromatische Proton  $H_{(a)}$  des Ketons hingegen zeigt in Analogie zu dem Spektrum des Benzimidazols 12 eine deutliche Tieffeldverschiebung infolge Anisotropieeffektes. Das Signal erscheint bei  $\delta = 8,03$  ppm mit der Intensität für  $1/3$  Proton, ebenso das Triplett bei  $\delta = 5,10$  ppm, das dem Keto- $H_{(d)}$ -Kern entspricht. Die  $1/3$  Intensität für die beiden  $H_{(e)}$ -Protonen liefert schließlich die Integration des Resonanzsignals bei  $\delta = 2,23$  ppm mit grober Triplettstruktur. Für die fehlenden Enol-Protonen  $H_{(a)}$ ,  $H_{(d)}$  und  $H_{(e)}$  muß sich in Konsequenz  $2/3$  Intensität der Signale ergeben.

Das infolge intramolekularer Wasserstoffbrückenbildung bei sehr tiefem Feld zu erwartende  $2/3$  Proton  $H_{(d)}$ -Signal ist wahrscheinlich sehr breit und kann deshalb nicht lokalisiert werden. Das Aromaten-Proton  $H_{(a)}$  der Enolform liegt im Resonanzbereich der übrigen aromatischen Kerne, denn das Multipl. zwischen  $\delta = 7,75$  und  $\delta = 7,0$  ppm zeigt die Intensität für  $8 \cdot 2/3$  Protonen. Als weiteres Indiz für die enolische Struktur kommt das Triplett ( $J = 6$  Hz) bei  $\delta =$

2,68 ppm hinzu, dessen Integral 4/3 Protonen anzeigt und den E n o l -H<sub>(e)</sub>-Kernen zugeordnet werden kann. Die Tieffeldverschiebung im Vergleich zu den K e t o -H<sub>(e)</sub>-Protonen wird durch den Anisotropieeffekt der benachbarten Doppelbindung erklärt. Aus der Diskussion des NMR-Spektrums von **25** läßt sich zusammenfassend ableiten, daß etwa 1/3 Keton mit 2/3 Enol im Tautomeriegleichgewicht stehen (in Chloroformlösung bei Aufnahmetemp.).

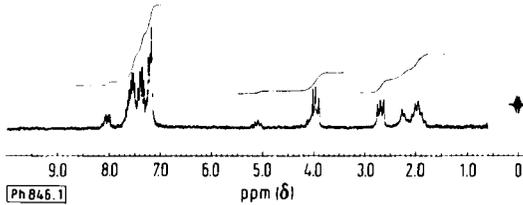


Abb. 1: NMR-Spektrum von **25** in CDCl<sub>3</sub> (100 MHz)

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, Universitätsstr. 1, Geb. 26.23, 4000 Düsseldorf 1.

[Ph 846]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 393–399 (1978)

Karl-Werner Glombitza, Gerda Wiedenfeld\* und Gert Eckhardt\*\*)

Antibiotica aus Algen, XX<sup>1)</sup>

### Niedermolekulare Phlorotannine aus *Cystoseira baccata*

Institut für Pharmazeutische Biologie und Institut für Organische Chemie und Biochemie\*\*,  
MS-Labor, der Universität Bonn  
(Eingegangen am 15. April 1977)

Die Phlorotannine der zu den Fucalen gehörenden Braunalge *Cystoseira baccata* (Gmelin) Silva wurden über ihre Acetylderivate isoliert. Folgende Verbindungen wurden eindeutig identifiziert: Phloroglucintriacetat (**1**), Bifuhalolhexaacetat (**3**), Difucolhexaacetat (**4**), Fucophlorethol-B-octaacetat (**6**) und Fucodiphlorethol-B-dekaacetat (**8**). Das Vorkommen von Trifuhalol-octaacetat (**5**) und einem Tetraphloretholnonaacetat (**7**) konnte wahrscheinlich gemacht werden.

\* Aus der Dissertation G. Wiedenfeld, Bonn 1977.

1 XIX Mitt.: K.-W. Glombitza, H.-W. Rauwald und G. Eckhardt, *Phytochemistry* 16, 1614 (1977).