

Gewichtsbestimmung.

Pyknometergewicht leer, Tara und Gewichte . . .	35,173 mg
Pyknometergewicht gefüllt (Inhalt erstarrt) . . .	53,907 „
Gewicht Substanz in Luft	18,734 „
+ Korrektur für Luftauftrieb ($19,602 \times 0,0012$) . .	0,024 „
Wahres Gewicht g Substanz	18,758 „
$d_4^{216,0^\circ} = \frac{g}{v}$	0,9569

Lupeol: $d_4^{216,0^\circ} = 0,9569$

Organisch-chemisches Laboratorium, Mikroanalytische Abteilung,
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

188. Die katalytische Hydrierung einiger Benzimidazol-Derivate

von M. Hartmann und L. Panizzon.

(I. XI. 38.)

Die Veröffentlichung von *R. Weidenhagen* und *H. Wegner* im letzten Heft der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft¹⁾ über die Synthese des Tetrahydro-benzimidazols und seiner Derivate veranlasst uns, die Ergebnisse einer Ende 1935 mit ähnlichen Zielen durchgeführten Arbeit hier kurz mitzuteilen. Diese Autoren stellen fest, wie auch *Waser* und *Gratsos* seinerzeit beobachteten²⁾, dass sich das Benzimidazol durch Nickel und Wasserstoff nicht hydrieren lässt. Sie gelangen zu Tetrahydro-Derivaten durch Synthese aus Cyclo-hexanolonen und Aldehyden bei Gegenwart von natronlaugehaltiger ammoniakalischer Kupfersalzlösung.

Die Schwerhydrierbarkeit des Benzimidazols können wir auch bestätigen. Wir versuchten die Hydrierung mit Nickel unter hohem Druck bei 200° und auch mit Platin bei 100° in Gegenwart verschiedener Lösungsmittel, aber ebenfalls erfolglos.

Es gelang uns dagegen die katalytische Reduktion substituierter Benzimidazole, und zwar der in 2-Stellung alkylierten Derivate. Das 2-Methyl-, 2-Äthyl-, 1,2-Dimethyl- und das 2-Phenyl-benzimidazol lassen sich mit Platin nach *R. Adams* in Gegenwart von Eisessig in kurzer Zeit und in guter Ausbeute zu den entsprechenden Tetrahydro-Derivaten hydrieren.

Die nur in 1-Stellung substituierten Benzimidazole konnten von uns auch bei Anwendung von Platin nicht reduziert werden. Das Vorhandensein eines Substituenten im Benzolkern erschwert ebenfalls die Hydrierung, und zwar auch für die in 2-Stellung besetzten

¹⁾ B. 71, 2124 (1938).

²⁾ Helv. 11, 944 (1928).

Benzimidazole, wie im Falle von 1-Methyl-, 2,5-Dimethyl- und 1-Äthyl-2,6-dimethyl-benzimidazol experimentell festgestellt wurde. Das 5-Äthoxy-2-methyl-benzimidazol wurde zwar durch Platin und Wasserstoff hydriert, dabei fand aber, wie zu erwarten, Abspaltung der Äthoxy-Gruppe unter Bildung von 2-Methyl-tetrahydro-benzimidazol statt. Aus den vorliegenden Versuchen geht hervor, dass die Hydrierung der Benzimidazole in einigen Fällen durchaus möglich ist, dass sie aber vom angewandten Katalysator und von der Stellung der Substituenten abhängig ist.

Die pharmakologische Prüfung dieser Tetrahydroverbindungen bestätigte unsere Erwartungen: das 2-Methyl-tetrahydro-benzimidazol wirkte am Kaninchen und am Hund ziemlich gut diuretisch; die anderen Derivate zeigten ebenfalls eine kleine diuretische Wirkung. Andere bemerkenswerte physiologische Eigenschaften kamen jedoch dieser Gruppe nicht zu.

Experimenteller Teil.

2-Methyl-tetrahydro-benzimidazol.

19 g 2-Methyl-benzimidazol wurden mit Platinkatalysator (aus 3 g PtO_2 durch Reduktion gewonnen) und 140 cm^3 ganz reinem Eisessig (gegen Chromsäure indifferent) in einer Schüttelente bei 80—90° mit Wasserstoff hydriert. Die Hydrierung beginnt erst oberhalb 50° und ist in etwa 6 Stunden beendet.

Aufnahme 6300 cm^3 H_2 (0°, 760 mm). Ber. für 4 H 6450 cm^3 .

Nach der Reduktion wurde die Lösung vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Soda oder Natronlauge alkalisch gemacht. Das 2-Methyl-tetrahydro-benzimidazol fällt krystallinisch aus und kann z. B. aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert werden. Smp. 224°, Ausbeute 17 g. Die Substanz ist schwer löslich in kaltem Wasser, in Äther und leicht löslich in Säuren.

4,232 mg Subst. gaben 10,925 mg CO_2 und 3,305 mg H_2O

1,910 mg Subst. gaben 0,351 cm^3 N_2 (23°, 746 mm)

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2$ (136,11) Ber. C 70,53 H 8,88 N 20,59%

Gef. „ 70,41 „ 8,74 „ 20,8%

2-Äthyl-tetrahydro-benzimidazol.

21 g 2-Äthyl-benzimidazol wurden in 130 cm^3 reinem Eisessig gelöst und in Gegenwart von Platinkatalysator (aus 4 g PtO_2) bei etwa 90—95° mit Wasserstoff reduziert.

Aufnahme 6010 cm^3 H_2 (0°, 760 mm). Ber. für 4 H 6150 cm^3 .

Gleiche Aufarbeitung wie oben. Aus Essigester oder aus Wasser, eventuell nach Zusatz von etwas Alkohol, Smp. 202°, Ausbeute 17 g.

3,770 mg Subst. gaben 9,94 mg CO_2 und 3,18 mg H_2O

2,210 mg Subst. gaben 0,364 cm^3 N_2 (21°, 744 mm)

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$ (150,13) Ber. C 71,94 H 9,40 N 18,66%

Gef. „ 71,91 „ 9,43 „ 18,72%

2-Cyclohexyl-tetrahydro-benzimidazol.

10 g 2-Phenyl-benzimidazol in 140 cm³ Eisessig gelöst und mit Platinkatalysator (aus 2 g PtO₂) unter langsamer Erwärmung mit Wasserstoff hydriert. Die Aufnahme beginnt in diesem Falle schon bei gewöhnlicher Temperatur, verläuft aber ziemlich langsam; es wird sehr wahrscheinlich zuerst die 2-Phenyl-Gruppe hydriert. Die Temperatur wurde bis auf 80° gesteigert.

Aufnahme 5840 cm³ H₂ (0°, 760 mm). Ber. für 6+4 H 5770 cm³.

Aus Alkohol und Wasser oder aus Essigester umkrystallisiert, schmilzt die Substanz bei 267°. Ausbeute 9,5 g.

3,789 mg Subst. gaben 10,645 mg CO₂ und 3,310 mg H₂O

2,239 mg Subst. gaben 0,271 cm³ N₂ (24°, 750 mm)

C₁₃H₂₀N₂ (204,17) Ber. C 76,40 H 9,87 N 13,73%

Gef. „ 76,61 „ 9,78 „ 13,72%

Durch Hydrierung des 2-Phenyl-benzimidazols mit Nickel im Autoklaven bei 180° erhält man, unter Aufnahme von 6 H, das 2-Cyclohexyl-benzimidazol. Aus Alkohol umkrystallisiert, Smp. 280°.

4,294 mg Subst. gaben 12,30 mg CO₂ und 3,08 mg H₂O

2,498 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N₂ (22°, 737 mm)

C₁₃H₁₆N₂ (200,14) Ber. C 77,95 H 8,05 N 14,00%

Gef. „ 78,12 „ 8,02 „ 14,01%

1,2-Dimethyl-tetrahydro-benzimidazol.

10 g 1,2-Dimethyl-benzimidazol¹⁾ wurden in Gegenwart von Eisessig mit Platinkatalysator (aus 2 g PtO₂) bei 60° reduziert.

Aufnahme 2930 cm³ H₂ (0°, 760 mm). Ber. für 4 H 2990 cm³.

Nach dem Abdestillieren des Eisessigs wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde im Vakuum destilliert: Sdp._{4 mm} 124°. Das Destillat wird sofort fest, ist aber stark hygroskopisch. Der Schmelzpunkt der in einem Vakuumröhrchen getrockneten Substanz liegt bei ca. 43°. Die Analyse konnte wegen der raschen Wasseraufnahme nicht mit Genauigkeit durchgeführt werden. Es wurde deshalb das Pikrat in alkoholischer Lösung hergestellt und analysiert. Smp. des Pikrates 192°.

4,273; 4,309 mg Subst. gaben 7,45; 7,55 mg CO₂ und 1,59; 1,68 mg H₂O

C₁₅H₁₇O₇N₅ (379,17) Ber. C 47,47 H 4,52%

Gef. „ 47,55, 47,78 „ 4,16, 4,37%

Die Analysen wurden von H. Gysel ausgeführt.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba.

¹⁾ O. Fischer, B. 25, 2838 (1892).