

M. Ewert und H. Oelschläger*)

C-Mannich-Basen des 5-Hydroxybenzimidazols

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt am Main

(Eingegangen am 4. November 1974)

5-Hydroxybenzimidazol (3) läßt sich mit aliphatischen und cyclischen sekundären Aminen in Ausbeuten zwischen 20 und 60 % d. Th. zu 4-Aminomethyl-5-hydroxy-benzimidazolen 4 umsetzen, die relativ stabil sind. Die Bildung der neuen Mannich-Basen erfolgt durch Aminomethylierung mit resonanzstabilisierten Carbenium-immonium-ionen.

C-Mannich Bases of 5-Hydroxybenzimidazole

5-Hydroxybenzimidazole (3) reacts with aliphatic and cyclic secondary amines to give remarkably stable 4-aminomethyl-5-hydroxy-benzimidazoles 4 with a yield of 20 to 60 %. Intermediates in the formation of the new bases are carbenium-immonium-ions.

Vor kurzem haben wir erstmalig C-Mannich-Basen des 5-Hydroxybenzotriazols¹⁾ beschrieben, die durch Aminomethylierung in Ausbeuten von 45–80 % erhältlich sind und sich überwiegend durch eine gute chemische Stabilität auszeichnen. Entsprechende Versuche mit 4-Hydroxybenzotriazol als CH-acider Komponente ergaben, daß die korrespondierenden Mannich-Basen wesentlich instabiler²⁾ sind und sehr leicht einer Retro-Mannich-Spaltung unterliegen. Noch nicht abgeschlossene orientierende pharmakologische Untersuchungen der C-Mannich-Basen des 5-Hydroxybenzotriazols durch *N. Brock*, Brackwede, ergaben, daß diese Verbindungen stark unterschiedlich toxisch sind, am giftigsten erwies sich das Hexamethyleniminderivat (Maus ip. 46,4 mg/kg) und am verträglichsten das Morpholinderivat (464 mg/kg). Sie besitzen keine nennenswerte lokalanästhesierende Wirkung.

Inzwischen haben wir als CH-acide Komponente auch das 5-Hydroxybenzimidazol (3) eingesetzt, das erstmalig 1955 von *Robinson, Miller, Mc Pherson* und *Folkers*³⁾ durch Entmethylierung der entsprechenden Methoxyverbindung mit HBr

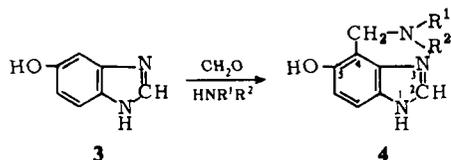
* Herrn Prof. Dr. *H. Auterhoff*, Tübingen, anlässlich seines 60. Geburtstages in kollegialer Verbundenheit gewidmet.

1 H. Oelschläger, M. Ewert und G. Götze, *Arch. Pharmaz.* 307, 622 (1974).

2 unveröffentlichte Versuche.

3 F. M. Robinson, I. M. Miller, J. F. McPherson und K. Folkers, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5192 (1955).

schen 17 und 58 % d. Th. (s. Tab. 1). Die Strukturen der erhaltenen 7 Verbindungen wurden aus IR-, NMR- und Massenspektren sowie durch Elementaranalysen bewiesen. Danach erfolgt die Aminomethylierung ausschließlich in 4-Stellung, die erhaltenen Verbindungen 4 haben also folgende Struktur:



Während die Aminomethylierung beim Einsatz von 5-Hydroxy-benzotriazol¹⁾ als CH-acider Komponente relativ schnell erfolgte (nach 24 h betrug bei Einsatz von Piperidin die Ausbeute 78 % d. Th.), entstehen bei Einsatz von 5-Hydroxy-benzimidazol (3) nach 24 h erst 29 % d. Th. des Piperidinomethylderivats. Die Umsetzung erweist sich nach ca. 1 Woche als beendet (Ausbeute 58 % d. Th.). Mit anderen Basen verläuft die Reaktion noch langsamer (bis zu 3 Wochen). Durch Temperatursteigerung und Variation des Lösungsmittels konnte keine Vergrößerung der Ausbeuten erreicht werden

Weder das IR-Spektrum des 5-Hydroxy-4-morpholinomethyl-benzimidazols (4g) in CHCl_3 noch das in KBr geben brauchbare Informationen über die N-H- und O-H-Valenzschwingungen. In KBr sind nur breite uncharakteristische Absorptionen zu beobachten, in CHCl_3 tritt bei 3460 cm^{-1} eine gemeinsame N-H- + O-H-Absorption auf (s. Abb. 1).

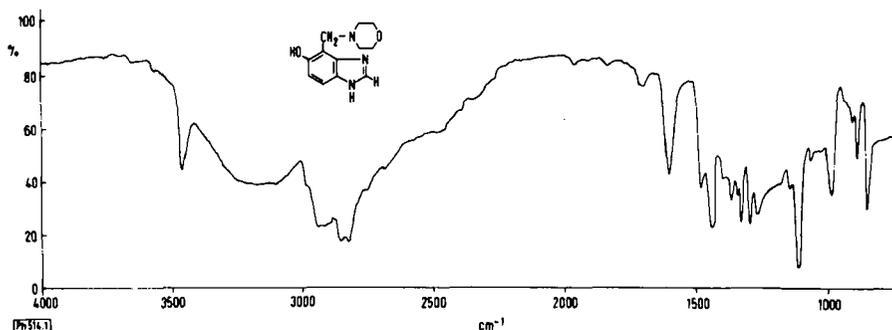


Abb. 1: IR-Spektrum des 5-Hydroxy-4-morpholinomethyl-benzimidazols (4g) in CHCl_3 (1proz. Lösung)

Besonders beweiskräftig sind die NMR-Spektren (s. Abb. 2). Das Singulett der $\text{-CH}_2\text{-N<-}$ -Methylengruppe des 5-Hydroxy-4-piperidinomethyl-benzimidazols (4d) wird bei $\delta = 4,05\text{ ppm}$ beobachtet. Außerdem sichert die α -Kopplung der beiden Protonen an C-6 und C-7 mit einer Kopplungskonstanten von 8,5 Hz den Substitutionsort.

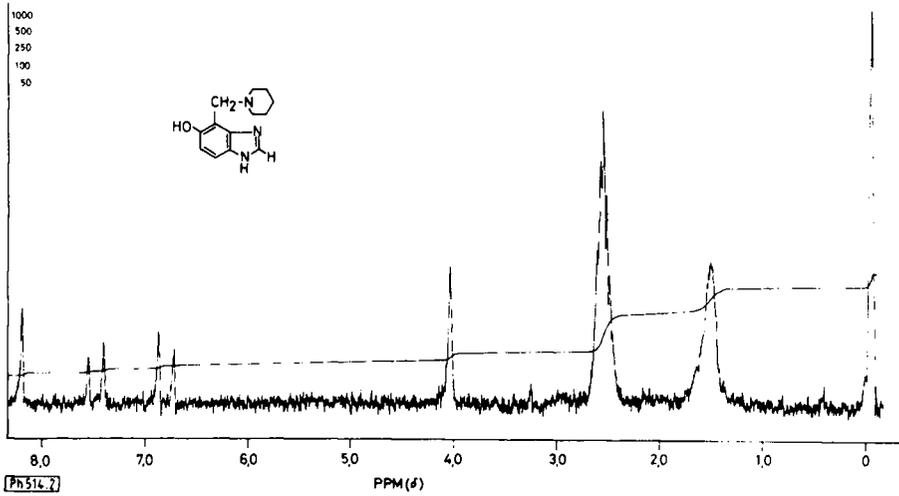


Abb. 2: NMR-Spektrum des 5-Hydroxy-4-piperidinomethyl-benzimidazols (4d) (Varian A 60 A)

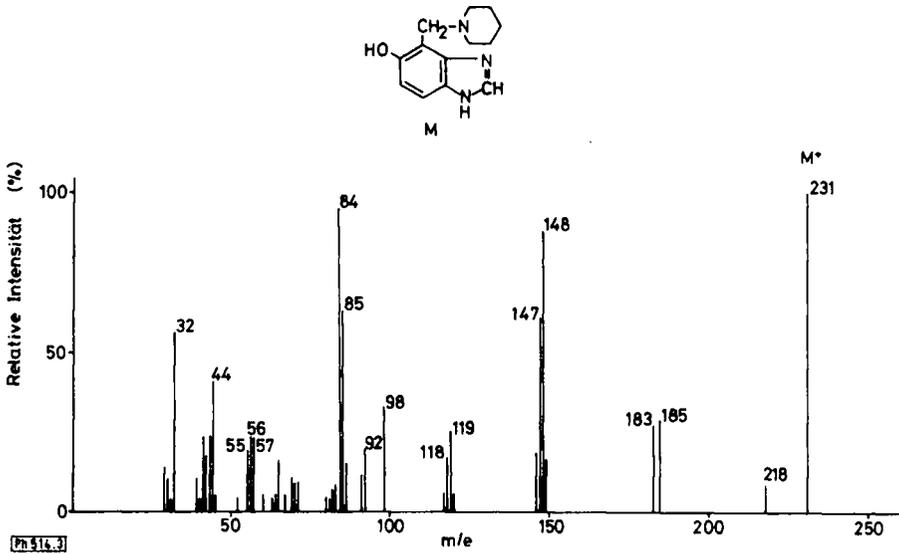
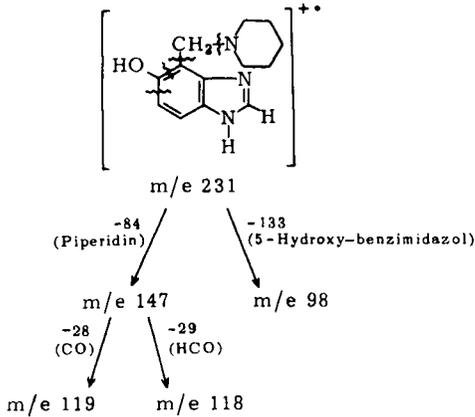


Abb. 3: Massenspektrum des 5-Hydroxy-4-piperidinomethyl-benzimidazols (4d) (Varian MAT/CH 5)

Im Massenspektrum des 5-Hydroxy-4-piperidinomethyl-benzimidazols (**4d**) (s. Abb. 3) treten die zu erwartenden Fragmente der Massenzahlen 231 (m^+), 147, 119, 118, 98 und 92, z. T. mit relativ hoher Intensität, auf. Daraus ergibt sich das folgende Zerfallsschema (Schlüsselionen) von **4d**:



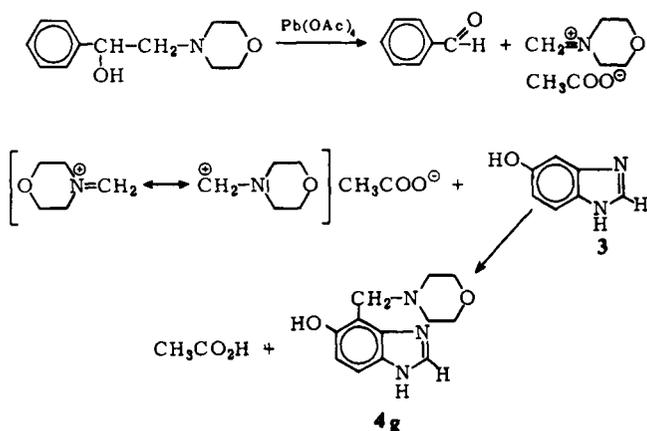
Vergleicht man dieses Zerfallsschema mit dem bereits früher publizierten Zerfallsschema¹⁾ des 5-Hydroxy-4-piperidino-1H-benzotriazols, so fällt vor allem auf, daß das Fragment $m/e \ 203$ (CO-Abspaltung) nur in sehr geringer Menge (<5 %) auftritt. Wir schließen daraus, daß der Zerfall des Benzimidazolderivats – abweichend vom Zerfall des Benzotriazolderivats – bevorzugt unter Abspaltung des Piperidins erfolgt, weil sich das resultierende Ion durch Übergang in einen Siebenring ($m/e \ 147 =$ substituiertes Tropyliumion) stabilisiert:



Für diese Annahme spricht die hohe Intensität des Ions $m/e \ 147$ sowie das Auftreten von Spaltungsprodukten dieses intermediär existenten Bicyclus, nämlich die Fragmente 118 und 119 (Abspaltung von HCO bzw. CO).

Orientierende Untersuchungen der chemischen Stabilität der bei 20° in Wasser schwer löslichen C-Mannich-Basen erfolgten bei 20° und bei 70° in 50proz. Methanol, z. T. auch unter Zusatz von geringen Mengen 1 N HCl bzw. 1 N NaOH. DC der Stabilitätsteste ergaben, daß die Mannich-Basen sowohl bei 20° als auch bei 70° in wäßrigem Alkohol stabil sind; es bildet sich nur in geringem Umfang durch Retro-Mannich-Spaltung 5-Hydroxy-benzimidazol. Auch auf Zugabe von 1 N HCl bzw. 1 N NaOH erwiesen sich die Basen sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 70° bemerkenswert stabil.

Nach weitgehend bewiesener Auffassung besteht der aminomethylierende Schritt bei der Mannich-Reaktion in der Umsetzung der nucleophilen aciden Komponente mit dem resonanzstabilisierten elektrophilen Carbenium-immonium-ion. Von Roth⁶⁾ ist ein elegantes Verfahren zum Nachweis dieses ionogenen Mechanismus erbracht worden. Bei der Spaltung N-tertiärer α -Aminoalkohole mittels Bleitetraacetat resultieren Carbenium-immonium-ionen, denen die nucleophile Komponente angeboten wird. Wir haben daher 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol-1 in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, 5-Hydroxy-benzimidazol (3) hinzugegeben und mit Bleitetraacetat bei Raumtemperatur 30 Min. geschüttelt. Aus dem Reaktionsansatz ließ sich neben viel unverändertem 5-Hydroxy-benzimidazol (3) (Kieselgel/Methanol + Benzol, 9 + 1) mit Vergleichssubstanz die Bildung von 4-Morpholinomethyl-5-hydroxy-benzimidazol (4g) nachweisen:



Die quantitative Extraktion der geringen Menge gebildeter Mannich-Base stieß wegen deren Schwerlöslichkeit in organischen lipophilen Solventien auf große Schwierigkeiten, so daß keine Ausbeuten bestimmt werden konnten. Durch präparative Dickschichtchromatographie an Aluminiumoxid mit Methanol/Benzol (9 + 1) als Fließmittel wurden die für die Struktursicherung der Reaktionsprodukte durch IR- und Massenspektrum erforderlichen geringen Mengen an kristalliner Mannich-Base gewonnen. Dagegen werden bei der Chromatographie an Kieselgel die Mannich-Basen unter Rückbildung von 5-Hydroxy-benzimidazol (3) zerstört.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, für finanzielle Unterstützung vorliegender Studie und Herrn O. Schreiber für gewohnte sorgfältige Mitarbeit.

6 H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 294, 623 (1961).

Beschreibung der Versuche

1. 5-Amino-benzimidazol (2)

In einer 0,5-Liter-HYNA-Hydrierapparatur werden 4,0 g Pd/C (10 %) (Degussa, Hanau) in 50 ml Methanol suspendiert und bei 20° geschüttelt. Zu dieser Suspension spült man 19,6 g (0,12 mol) 1 in 200 ml Methanol. Unter Normaldruck kommt nach ca. 1 h die Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand. Man filtriert vom Katalysator ab, verjagt das Methanol am Rotationsverdampfer (RV) und kristallisiert den Rückstand unter Aktivkohlezusatz aus Wasser um. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 162°, Lit.⁷⁾: 164°, (Ausbeute: 85 % d. Th.).

2. 5-Hydroxy-benzimidazol (3)

Eine Lösung von 5,0 g (37,5 mmol) 2 in 40 ml 10proz. H₂SO₄ wird unter gutem Rühren mit einer Lösung von 2,8 g (41 mmol) NaNO₂ in 8,0 ml Wasser bei 0° diazotiert.

Nach einer weiteren Zugabe von 30 ml H₂SO₄ (96proz.) sowie von 3,5 g (56,6 mmol) Borsäure wird die Lösung für ca. 10 h am Rückflußkühler erhitzt, bis eine Prüfung mit Diazoreagens negativ verläuft. Danach wird der Ansatz auf Raumtemp. abgekühlt und in einer Kältemischung mit Ammoniak (25proz.) auf einen pH von 5–6 eingestellt. Es wird von einem klebrigen braunen Niederschlag abfiltriert und die gelbe Lösung mit Ammoniak (25proz.) neutralisiert. Dabei fällt 3 als gelber Niederschlag aus, der nur noch Spuren von Ausgangsmaterial (dc) und wenig Ammoniumsulfat enthält. Die Mutterlauge wird mit CHCl₃/Isopropanol (3 : 1) extrahiert. Nach Verdampfen des Extraktionsmittels wird das vereinigte Material aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle mehrmals umkristallisiert.

Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 214°, Lit.⁸⁾: 216–217° (aus Wasser), (Ausbeute: 40,2 % d. Th.).

Tabelle 1: Synthetisierte 4-Aminomethyl-5-hydroxy-benzimidazole 4

4	eingesetztes Amin	Schmp. der Basen	Ausbeute % d. Th.
a	Dimethylamin	168–176° (umgefällt)	38
b	Diäthylamin	155–162° (umgefällt)*	45
c	Pyrrolidin	187–195° (aus CH ₃ OH)	38
d	Piperidin	210–216° (aus CH ₃ OH)	58
e	Hexamethylenimin	165° u. Zers. (umgefällt)*	43
f	N-Methylpiperazin	203° (aus CH ₃ OH)*	17
g	Morpholin	197–206° (aus wäbr. C ₂ H ₅ OH)	22

* Die Basen kristallisieren mit 1/2 H₂O.

7 F. Montanari und R. Passerini, *Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna* 11, 42 (1953).

8 I. Sekikawa, *Bull. chem. Soc. Japan* 31, 252 (1958).

3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-Aminomethyl-5-hydroxy-benzimidazolen 4

Zu einer Lösung von 11 mmol eines cycl. sek. Amins in 30 ml Methanol tropft man langsam 1,15 g (12 mmol) Formalin (35proz.) und fügt dann in kleinen Anteilen unter Umschütteln 1,34 g (10 mmol) 3 hinzu. Den Ansatz läßt man 3 Wochen bei Raumtemp. stehen. Die nach dieser Frist nur wenig getrübe Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand entweder durch Umkristallisieren aus Methanol (bzw. wäßrigem Äthanol) oder durch Umfällen gereinigt. – Die aliphatischen sek. Amine werden als Hydrochloride eingesetzt. Die Umsetzungen mit Diäthylamin-HCl und N-Methylpiperazin werden durch Rühren optimiert.

Die Elementaranalysen (C, H, N) der 7 Mannich-Basen entsprachen im Rahmen der üblichen Genauigkeit den berechneten Werten. Als Beispiel sei die Analyse des Morpholinderivats angeführt:

$C_{12}H_{15}N_3O_2$ (233,3) Ber.: C 61,8 H 6,5 N 18,0; Gef.: C 61,3 H 6,5 N 18,0.

Die Hydrochloride der Mannich-Basen kristallisieren schlecht und fallen häufig schmierig an.

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt/Main, Georg-Voigt-Str. 14

[Ph 514]

H.J. Roth und H. Mensel

Zur Heterocyclensynthese durch Kondensation von 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin mit C_1 – und C_2 – Partnern.*

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 9. Oktober 1974).

Die Kondensation von 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin mit o-Ameisensäure- oder o-Essigsäureestern führt zu 3,4-Dihydrochinazolinen. Mit Oxalylchlorid entsteht ein Tetraaza-cyclo-tetradecan, mit Quadratsäureester ein tricyclisches Benzo-1,4-diazepin-Derivat.

Synthesis of Heterocyclic Compounds by Condensation of 5-Chloro-2-amino-benzhydrylamine with C_1 – C_2 – Reagents.

Condensation of 5-chloro-2-amino-benzhydrylamine with o-formic acid esters or o-acetic acid esters leads to 3,4-dihydroquinazolines; with oxalic acid chloride a tetraaza-cyclo-tetradecane, with squaric ester a tricyclic benzo-1,4-diazepin compound are obtained.

* Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Auerhoff, zum 60. Geburtstag gewidmet.