

CCA-767

542.941.7:547.77

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Katalytische Hydrierung von Stickstoffhaltigen Heterocyclen. I. Hydrierung von Benzimidazolen

*I. Butula***Forschungslaboratorium der Fa. Rhein-Chemie Rheinau GmbH, Mannheim,
B. R. Deutschland*

Eingegangen am 23. October 1972

Eine grössere Zahl von verschiedenen substituierten Benzimidazolen sowie Benzimidazol selbst, wurden an Palladium- oder Rhodium-Katalysatoren in saurem Medium zu entsprechenden 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazolen hydriert. Beim Hydrieren von Phenyl-substituierten Benzimidazolen wird der am Heterocyklus ankondensierte Benzolkern zuerst hydriert, wodurch eine selektive Hydrierung solcher Benzimidazolen ermöglicht wird.

Nachdem es gelungen ist, Indol¹, Imidazol² und Purin³ partiell zu hydrieren, wurde, in Fortsetzung der Arbeiten über schwer hydrierbare Heterocyclen, die Hydrierung von Benzimidazolen untersucht. Da andererseits zahlreiche Benzimidazole leicht zugänglich sind, erhofften wir durch deren Hydrierung zu neuen Verbindungen mit potentiellen Wirkungen auf verschiedenen Einsatzgebieten zu gelangen. An dieser Stelle soll nur über die Hydrierung von Benzimidazolen berichtet werden. Einige Anwendungsmöglichkeiten dieser Verbindungen haben wir schon in den Patentanmeldungen angeführt⁴.

Es wurde bisher mehrfach versucht, das Benzimidazol (**a**) zu hydrieren. Sogar unter schärfsten Bedingungen, widerstand das Benzimidazol dem Angriff von Wasserstoff. Nur unter acetylierenden Bedingungen² gelang es die 1—2 Bindung des Benzimidazols katalytisch zu hydrieren, unter Entstehen von *N,N'*-Diacetyl-1,2-dihydro-benzimidazol (**b**). Ausgehend von 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol (**1**) konnten dann auch *N,N'*-Diacetyl-hexahydro-(**c**) und -octahydro-benzimidazol (**d**) hergestellt werden².

Die Hydrierung im Benzolkern des Benzimidazols, unter Erhaltung des Imidazolkerns im Molekül (**a** → **1**) misslang immer wieder. Wasser und Gratsoss⁵ konnten das Benzimidazol durch Nickel und Wasserstoff nicht hydrieren. Ebenfalls verliefen Versuche, die Hydrierung unter hohem Druck und bei hoher Temperatur in Anwesenheit von Nickel auf Kieselgur, mit einem mit Molybdän aktivierten Katalysator⁶ durchzuführen, erfolglos. Dies wurde von Hartmann und Panizzon⁷ bestätigt: das Benzimidazol konnte weder mit Nickel unter hohem Druck bei 200 °C noch mit Platin bei 100 °C in Gegenwart verschiedener Lösungsmittel hydriert werden. Hartmann und Panizzon gelang es jedoch, in 2-Stellung substituierte Derivate, nämlich 2-Methyl-, 2-Aethyl-, 1,2-Dimethyl und 2-Phenyl-benzimidazol, mit Platin nach Adams in Eisessig zu den ent-

* Neue Anschrift: PLIVA, Chemische und Pharmazeutische Fabrik, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien.

TABELLE I

Hydrierung von 1,2 g Benzimidazol in 20 ml Eisessig

Die verwendeten Träger-Katalysatoren enthielten 5% Metall.

Ver- such	Katalysator*		Temp., °C Druck atü	Hydrierungszeit, Std.	
	Metall g	in Form von		50% der be- rechneten H ₂ -Menge aufgenommen	100% der berechneten H ₂ -Menge aufgenommen
1	0,2	PtO ₂	80/1	keine	Hydrierung
2	0,2	Pt/BaSO ₄	20/1	keine	Hydrierung
			80/1	keine	Hydrierung
3	0,2	Pt/Kohle	20/1	keine	Hydrierung
4	0,1	Pd/BaSO ₄	80/1	19	40,0
5	0,1	Pd/BaSO ₄	80/1	8	18
6	0,1	Pd(OH) ₂ / BaSO ₄	80/1	9,5	21,0
7	0,1	Pd/Kohle	80/1	10	22
8	0,2	PdCl ₂	80/1	38	nicht bestimmt
9	0,2	PdO	80/1	45	nicht bestimmt
10	0,1	Rh/Pt (4 : 1)	80/1	in 20 Stdn. wurden nur 10% Benzimidazols hydriert	
11	0,1	Rh/Al ₂ O ₃	80/1	18	nicht bestimmt
12	0,1	Rh/Kohle	80/1	16	35
13	0,025	„	120/60	0,2	0,45
14	0,025	Pd/Kohle	120/60	0,5	1,1

* Über die Herkunft der verwendeten Katalysatoren vergleiche Experimenteller Teil S. 310.

Aus Tabelle I, Versuch 5 und 9 ist ersichtlich, dass in Gegenwart von Palladium, z.B. in Form von Palladium auf Bariumsulfat, das Benzimidazol etwa 6-mal schneller hydriert wird als bei Verwendung der gleichen Menge Palladium, z.B. in Form von Palladiumoxyd. Wesentlich schneller verlaufen die Hydrierungen in Eisessig, Wasser oder im Alkoholen, wenn die zu hydrierende Verbindung in Form ihres Salzes mit einer anorganischen Säure verwendet wird, oder wenn diese Säuren den Lösungsmitteln in einer Menge von mindestens 1 Äquivalent je basische Gruppe zugesetzt werden. Verwendet man einen Unterschuss von

TABELLE II

Hydrierung von 1,2 g Benzimidazol in 20 ml Wasser mit 2 g Pd/BaSO₄ (5% Pd) bei 80 °C und 1 kg/cm²

Aequivalent HCl	Hydrierungszeit bis zur Aufnahme von 50% der berechneten Wasserstoffmenge, Stdn.
0,0	keine Hydrierung
0,3	keine Hydrierung
0,6	es werden rasch 10% der Theorie H ₂ auf- genommen, dann bleibt die Hydrierung stehen.
1,0	12
2,0	8

Säure, so findet entweder keine Hydrierung statt oder die Hydrierung verläuft nur unvollkommen. Ein Überschuss an zugesetzter Säure beschleunigt sogar die Hydrierung. Diese Befunde gehen aus der nachfolgenden Tabellen II und III hervor.

TABELLE III

Hydrierung von 2,4 g Benzimidazol in 100 ml Wasser mit 0,5 g Rh/Kohle (5% Rh) bei 120 °C und 60 atü

Aequivalent HCl	Hydrierungszeit (in Stdn.) bis zur Aufnahme von 50% (100%) der berechneten Wasserstoffmenge
0,0	in 5 Stdn. werden 20% hydriert, dann blieb die Hydrierung, stehen
0,5	es werden rasch (0,3 Std.) 20% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen, dann blieb die Hydrierung stehen
1,0	0,20 (0,45)
2,0	0,15 (0,30)

TABELLE IV

Hydrierung von Benzimidazol mit 2 g Pd/BaSO₄ (5% Pd) in 30 ml Lösungsmittel bei Normaldruck oder in 100 ml Lösungsmittel bei 50 kg/cm²

Versuch	Benzimidazol, g	Lösungsmittel	Zugesetzte Säure	Temp. °C	Druck kg/cm ²	Hydrierungszeit, Stdn.	
						50% der berechneten H ₂ -Menge aufgenommen	100% der berechneten H ₂ -Menge aufgenommen
1	1,2	Wasser	—	80	1	keine	Hydrierung nicht bestimmt
2	1,2	Wasser	0,7 g CH ₃ COOH	80	1	35	
3	1,2	50% Essigsäure	—	80	1	13	
4	1,2	99,9% Essigsäure	—	80	1	8	18
5	1,2	99,9% Essigsäure	0,5 g H ₂ SO ₄	80	1	3	6,5
6	1,2	99,9% Essigsäure	1,1 g HClO ₄	80	1	0,9	2,1
7	1,2	Methanol	—	20	1	keine	Hydrierung nicht bestimmt
8	1,2	Methanol	0,36 g HCl	20	1	25	
9	1,2	Wasser	0,5 g H ₂ SO ₄	80	1	10	
10	5,7	100 ml Essigsäure	—	120	50	0,6	1,4
11	5,7	100 ml Essigsäure	5,5 g HClO ₄	120	50	0,25	0,6
12	5,7	90 ml Methanol	11 ml 5 M HCl	120	50	1,1	2,5

Interessant ist der Einfluss von Mineralsäuren auf die Hydrierung von aryl-substituierten Imidazolen⁹. Arylgruppen werden in Gegenwart von Platin schon in Alkohol hydriert, wenn die 2-Stellung des Imidazols substituiert ist. Ist diese Stelle unbesetzt, gelingt die Hydrierung nur unter Verwendung von Mineralsäuren als Lösungsmitteln.

Tabellen IV und V zeigen den Einfluss von verschiedenen Säure-Lösungsmittel-Systemen auf die Hydrierungsgeschwindigkeit. Aus Tabellen IV und V ist ersichtlich, dass die Hydrierungsgeschwindigkeit von der Art des verwendeten Säure-Lösungsmittel-Systems und auch von der Temperatur und dem Druck abhängt.

Unter den hier beschriebenen Bedingungen wurde eine grössere Anzahl von Benzimidazolen hydriert (Tabelle VI). Im Gegensatz zu den Angaben von Hartmann und Panizzon⁷ konnten wir auch 1- sowie 4- bis 7-substituierte Benzimidazole hydrieren. Gegebenenfalls vorhandene andere aromatische Reste werden bei Normaldruck nicht, oder nur schwer angegriffen. Bei höheren Reaktionstemperaturen und Reaktionsdrücken lassen sich im allgemeinen nach dem Abbrechen der Hydrierung bei der berechneten Menge des aufgenommenen Wasserstoffs auch die 4,5,6,7-Tetrahydrobenzimidazol-Derivate isolieren. Bei weiterem Hydrieren werden dann auch die anderen aromatischen Reste hydriert. So wird z. B. 2-Phenylbenzimidazol bei 80 °C und einem Druck von 1 kg/cm²

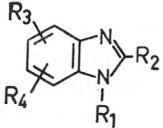
TABELLE V

Hydrierung von Benzimidazol mit Rh/Kohle (5%) in 30 ml Lösungsmittel bei Normaldruck oder in 50 ml Lösungsmittel bei erhöhtem Druck

Versuch	Benzimidazol	Rh-Metall g	Lösungsmittel	zugesetzte Säure	Temp. °C	Druck kg/cm ²	Hydrierungszeit, Stdn.	
							50% der ber. H ₂ Menge aufgenommen	100% der ber. H ₂ -Menge aufgenommen
1	1,2	0,1	Wasser	—	60	1	keine	Hydrierung
2	1,2	0,1	Wasser	1,1 g HClO ₄	60	1	5,5	12
3	1,2	0,1	Äthanol	—	60	1	keine	Hydrierung
4	1,2	0,1	Äthanol	0,36 g HCl	60	1	35	nicht bestimmt
5	1,2	0,1	99,9% Essigsäure	—	60	1	20	nicht bestimmt
6	1,2	0,1	99,9% Essigsäure	0,5 g H ₂ SO ₄	60	1	7,0	nicht bestimmt
7	1,2	0,1	99,9% Essigsäure	1,1 g HClO ₄	60	1	4,0	9,0
8	5,7	0,05	Äthanol	—	120	50	keine	Hydrierung
9	5,7	0,05	Dioxan	—	120	50	keine	Hydrierung
10	5,7	0,05	Wasser	—	120	50	Es wurden in 5 Stunden 20% des Benzimidazols hydriert, danach blieb die Hydrierung stehen	
11	5,7	0,05	Wasser	5,5 g HCl (Konz.)	120	50	0,18	0,40

TABELLE VI

Hydrierung von Benzimidazolen allg. Formel II

Ausgangsverbindung (II)					Hydrierungs-
					
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Me- tho- de	Träger- Katalysator 5 ⁰ / ₀ -ig
H	H	H	H	A	Pd/Kohle
(C ₂ H ₅) ₂ N—C ₂ H ₄	H	H	H	B	Pd/BaSO ₄
H	CH ₃	H	H	A	Pd(OH) ₂ / /BaSO ₄
(C ₂ H ₅) ₂ N—C ₂ H ₄	CH ₃	H	H	B	Pd/BaSO ₄
CH ₃	H	H	H	A	Rh/Kohle
H	C ₂ H ₅	H	H	A	Pd/Al ₂ O ₃
H	C ₁₇ H ₃₄	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	H	5-CH ₃	H	A	Pd/BaSO ₄
H	CF ₃	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	Phenyl	H	H	A	Pd/SiO ₂
H	„	H	H	A	Pd/SiO ₂
(C ₂ H ₅) ₂ NC ₂ H ₄	Benzyl	H	H	B	Pd/BaSO ₄
H	„	H	H	A	„
H	„	H	H	A	Rh/Kohle

zu entsprechenden 4,5,6,7-Tetrahydrobenzimidazolen I

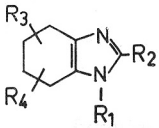
bedingungen	Hydrierungsprodukt (I)				
					
Säure-Lösungsmittel-System	Temp., °C Druck kg/cm ²	Bezeichnung	Nr.	Ausbeute	Schmp. (Sdp/mm Hg) °C
AcOH + + HClO ₄	$\frac{120}{50}$	4,5,6,7-Tetrahydrobenzimidazol ⁶	1	90	150
60% AcOH + + HCl	$\frac{80}{1}$	1-Diäthylaminoäthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	2	78	flüssig (150/0,01)
60% AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{70}$	2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol ⁷	3	80	224
AcOH + HCl	$\frac{100}{60}$	1-Diäthylaminoäthyl-2-methyl-4,5,7-tetrahydrobenzimidazol	4	69	flüssig (190/2)
AcOH + HCl	$\frac{120}{60}$	1-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	5	78	flüssig (80/1)
50% AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{80}{1}$	2-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol ⁷	6	87	200
AcOH + + HClO ₄	$\frac{120}{60}$	2-Heptadecyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	7	72	66
1 M HCl	$\frac{80}{1}$	5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol ⁶	8	80	116
AcOH + + HClO ₄	$\frac{80}{1}$	2-Trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	9	85	248
50% AcOH + + HCl	$\frac{80}{1}$	2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol ⁶	10	65	294
50% AcOH	$\frac{120}{60}$	2-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol ⁷	11	82	266
60% AcOH + + HCl	$\frac{80}{1}$	1-Diäthylaminoäthyl-2-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	12	75	flüssig (210/3)
60% AcOH + + HCl	$\frac{80}{1}$	2-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	13	60	226
50% AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	2-Cyclohexylmethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	14	88	267

TABELLE VI, Fortsetzung

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Me- tho- de	Träger- Katalysator 5 ⁰ / ₀ -ig
H	4-Aceta- mino- -phenyl	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	4- <i>tert</i> -Butyl-phenyl	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	„	H	H	A	Rh/Kohle
H	4-Tolyl	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	„	H	H	A	Rh/Kohle
H	2-Tolyl	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	„	H	H	A	„
H	2-Carboxy-phenyl	H	H	C	Rh/Kohle
H	—COOH	H	H	C	„
H	—CONHC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	H	5-COOH	H	D	Rh/Kohle
H	H	5-COOCH ₃	H	A	„
H	—CH ₂ COOH	H	H	D	Pd/TiO ₂
H	—CH ₂ CONHC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	A	„
H	—(CH ₂) ₂ —COOH	H	H	D	Rh/Kohle

Säure- Lösungs- mittel- System	Temp., °C Druck kg/cm ²	Bezeichnung	Nr.	Aus- beu- te	Schmp. (Sdp/mm Hg) °C
AcOH	$\frac{120}{60}$	2-(4-Acetylamino-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	15	70	324
AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{80}{1}$	2-(4- <i>tert</i> -Butyl-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	16	68	276
50% AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	2-(4- <i>tert</i> -Butyl-cyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	17	82	273
1 M H ₂ SO ₄	$\frac{80}{1}$	2-(4-Tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	18	70	276
1 M H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	2-(4-Methylcyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	19	72	220
AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{80}{1}$	2-(2-Tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	20	80	211
AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	2-(2-Methylcyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	21	91	257
AcOH + HCl	$\frac{120}{60}$	2-(2-Carboxycyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	22	80	248
1 M HCl	$\frac{120}{60}$	2-Carboxy-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	23	80	218
50% AcOH + + HCl	$\frac{60}{60}$	2-(Diäthylaminoäthylaminocarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	24	70	104
50% AcOH + + HCl	$\frac{120}{60}$	5-Carboxy-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	25	72	240
AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{80}{60}$	5-Methoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	26	75	137
50% AcOH + + HCl	$\frac{50}{1}$	2-Carboxymethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	27	80	154
AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{50}{70}$	2-Diäthylaminoäthylaminocarbonylmethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol	28	74	146
1 M HCl	$\frac{120}{60}$	2-Carboxyäthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol × 1 Mol H ₂ O	29	84	240

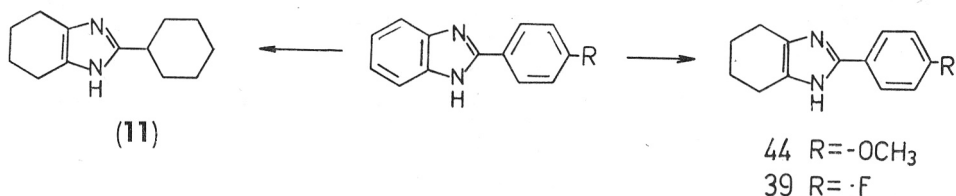
TABELLE VI, Fortsetzung

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Me- tho- de	Träger- Katalysator 5 ⁰ / ₀ -ig
H	—(CH ₂) ₂ CONHC ₂ H ₄ (C ₂ H ₅) ₂	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	—(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	—CH ₂ OH	H	H	A	Pd(OH) ₂ / /Kohle
H	—(CHOH) ₂ COOH	H	H	D	Pd/BaSO ₄
H	—(CHOH) ₄ —COOH	H	H	C	„
H	1,2-Dihydroxy-2-benzimi- dazolyl-(2)-aethyl	H	H	A	„
H	1,2,3,4-Tetrahydroxy-4-benz- imidazolyl-(2)-butyl	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	Pyridyl-(4)	H	H	A	Rh/Kohle
H	Pyridyl-(3)	H	H	A	„
H	4-Fluor-phenyl	H	H	A	Pd/BaSO ₄
H	H	5-CH ₃	6-CH ₃	A	Rh/Kohle
H	CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	A	„
H	CH ₃	5-CH ₃	H	A	„
CH ₃	CH ₃	H	H	A	„

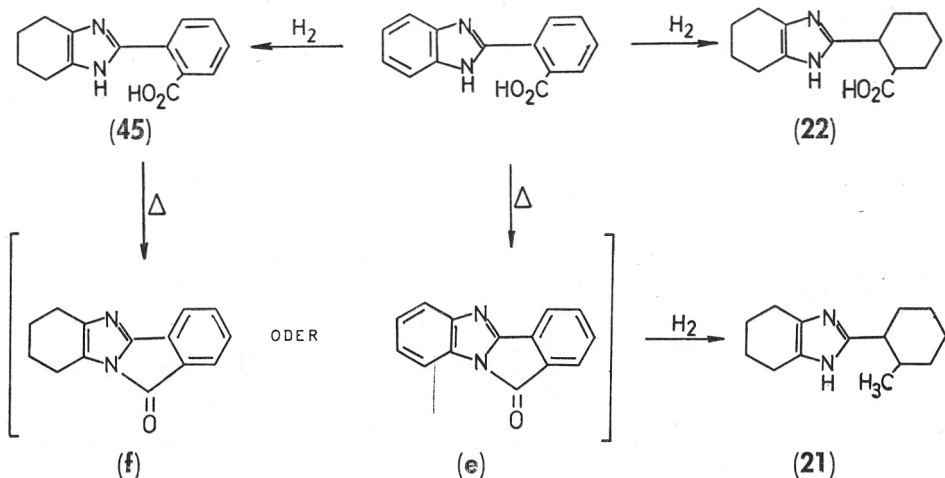
Säure- Lösungs- mittel- System	Temp., °C	Bezeichnung	Nr.	Aus- beu- te	Schmp. (Sdp/mm Hg) °C
	Druck kg/cm ²				
50% AcOH + + HCl	$\frac{80}{1}$	2-(Diäthylamino- äthyl-amino-carbonyl- äthyl)-4,5,6,7-tetra- hydrobenzimidazol	30	72	171
AcOH + + HCl	$\frac{80}{60}$	2-(Diäthylaminoäth- oxycarbonyläthyl)-4, 5,6,7-tetrahydrobenz- imidazol — HCl	31	61	216
AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{80}{1}$	2-Hydroxymethyl- 4,5,6,7-tetrahydro- benzimidazol	32	75	206
50% AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	3-[4,5,6,7-Tetrahydro- benzimidazolyl-(2)]- 2,3-dihydroxypropion- säure × H ₂ O	33	76	219
0,5 M H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	5-[4,5,6,7-Tetrahydro- benzimidazolyl-(2)]- 2,3,4,5-tetrahydroxy- valeriansäure	34	75	220
AcOH + + HCl	$\frac{120}{60}$	1,2-Bis-[4,5,6,7-tetra- hydrobenzimidazolyl- (2)]-1,2-dihydroxy- äthan	35	80	218
AcOH + + HCl	$\frac{120}{60}$	1,4-Bis-[4,5,6,7-tetra- hydrobenzimidazolyl- (2)]-1,2,3,4-tetra- hydroxybutan	36	82	226
Wasser + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	2-[4-Piperidino)-4,5, 6,7-tetrahydrobenz- imidazol	37	72	244
Wasser + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	2-(3-Piperidino)-4,5, 6,7-tetrahydrobenz- imidazol	38	75	195
50% AcOH + + HCl	$\frac{80}{1}$	2-(4-Fluorphenyl)-4,5, 6,7-tetrahydrobenz- imidazol	39	80	216
50% AcOH + + H ₂ SO ₄	$\frac{120}{60}$	5,6-Dimethyl-4,5,6,7- tetrahydrobenzimi- dazol	40	80	143
„	$\frac{120}{60}$	2,4,6-Trimethyl-4,5,6, 7-tetrahydrobenzimi- dazol	41	73	201
„	$\frac{120}{60}$	2,5-Dimethyl-4,5,6,7- tetrahydrobenzimida- zol ⁶	42	80	184
„	$\frac{120}{60}$	1,2-Dimethyl-4,5,6,7- tetrahydrobenzimida- zol ⁷	43	75	42 hygro- skopisch

zu 2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol hydriert. Beim Durchhydrieren bei 120 °C und 50 kg/cm² erhält man das 2-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol. Bei der Hydrierung von 2-Pyridyl-benzimidazolen wird zuerst der Pyridinkern und anschliessend der Benzolkern des Benzimidazols abgesättigt.

In einigen Fällen wurden bei der Hydrierung sekundäre Reaktionen beobachtet. 2-(4-Fluor-phenyl)-benzimidazol wird an Palladium bei Normaldruck und 80 °C zu 2-(4-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol (**39**) hydriert, bei 60 atü und 120 °C wird auch der Phenylsubstituent gesättigt und Fluor abhydriert. Man erhält dann das 2-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**11**). Ausser den Reaktionsbedingungen ist auch der Katalysator sehr wichtig. Hydriert man 2-(4-Methoxy-phenyl)-benzimidazol an Rhodium in Eissessig bei 60 at und 120 °C, gewinnt man 2-(4-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**44**) in 70⁰/₀-iger Ausbeute. An Palladium geht die Hydrogenolyse der Methoxy-Gruppe so leicht, dass schon bei Normaldruck das 2-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**11**) entsteht.



Bei der Hydrierung von 2-(2-Carboxy-phenyl)-benzimidazol konnte als Nebenprodukt das 2-(2-Methyl-cyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol isoliert werden. Es muss sich während der Hydrierung die Lactam-Verbindung¹⁰ e (oder der entsprechende 4,5,6,7-Tetrahydro-Derivat f) gebildet haben, die analog der früher von uns beschriebenen Hydrogenolyse von *N*-Benzoylimidazol², gespalten und weiter zur **21** durchhydriert wird.



In keinem Falle ist es aber gelungen, ein Dihydro-benzimidazol zu isolieren. Auch nach absichtlicher Unterbrechung der Hydrierung wurde stets eine Mischung von 4,5,6,7-Tetrahydro- und unhydriertem Benzimidazol gefunden.

Die Tetrahydrobenzimidazole sind durch ihre IR-Spektren eindeutig charakterisiert. Die für die unhydrierten Benzimidazole charakteristischen aromatischen Schwingungen des Benzolkerns (je nach Art der Substitution zwischen 670 und 900 cm^{-1}) treten bei den hydrierten Verbindungen nicht mehr auf. Die für den Imidazolkern charakteristische $\nu(\text{NH})$ assoz. Absorption (zwischen 2400 und 3500) bleibt erhalten. Die NMR-Spektren zeigen das Verschwinden von aromatischen Protonen im Bereich $\delta = 6,5\text{--}8$ ppm und das Auftreten von aliphatischen Protonen (zwei Multiplets im Bereich $\delta = 1,5\text{--}3$ ppm).

Über der Hydrierungsmechanismus lässt sich z. Z. mit Sicherheit nicht aussagen. Ob es sich dabei um eine Enthemmung des Katalysators oder um eine Begünstigung der Hydrierung durch Protonierung von Benzimidazol handelt, hoffen wir nach Abschluss der Arbeiten über die katalytische Hydrierung von stickstoffhaltigen Heterocyclen klären zu können.

EXPERIMENTELLER TEIL

In der Tabelle VI sind die Resultate der Hydrierung von verschiedenen Benzimidazolen angegeben. Die angeführten Schmelzpunkte wurden im Berl-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle 4,5,6,7-Tetrahydrobenzimidazole wurden analysiert, die gefundenen C H N Werte entsprachen den berechneten innerhalb einer Fehlerbreite von $\pm 0,3\%$.

Die Verbindungen waren chromatographisch einheitlich. Dünnschichtchromatogramme der hydrierten Verbindungen zeigen ausser wenigen Ausnahmen allgemeine Gesetzmässigkeiten. Der stärker basischen Hydrierungsprodukte laufen an Kieselgel H der Firma Merck (Laufmittel Benzol/Methanol 7 : 3 oder Chloroform/Methanol 8 : 2; Sichtbarmachen der Flecken in Jodkammer) langsamer, ihre R_f -Werte sind kleiner als die der unhydrierten Ausgangsverbindungen.

Die angegebenen Konstitutionen waren spektroskopisch gesichert.

Die Herstellung von Ausgangsverbindungen

Ausgangssubstanzen, soweit sie bekannt waren, wurden nach den Literaturangaben¹¹ hergestellt. Die neuen Verbindungen werden anschliessend beschrieben.

5-(6-)Carboxy-benzimidazol-methylester. — 2 g 5-(6-)Carboxy-benzimidazol werden in 10 ml Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand in Methanol gelöst. Nach dem Abdampfen des Methanols wird der Rückstand mit verdünntem Ammoniak behandelt und in Chloroform aufgenommen. Das Produkt wird mit Benzin ausgefällt. Ausbeute über 90%, Fp. 134—136 °C.

Benzimidazolyl-2-essigsäure-diäthylamino-äthylamid. — 19 g Benzimidazolyl-2-essigsäuremethylester und 12 g Diäthylamino-äthylamin werden 30 Minuten auf 80 bis 90 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Äther versetzt und das ausgefällte Produkt filtriert. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Benzol und Benzin erhält man 16,2 g Produkt vom Fp. 119 bis 121 °C.

3-Benzimidazolyl-(2)-propionsäure-diäthylamino-äthylamid. — 3,8 g Benzimidazolyl-propionsäure werden in 10 ml Thionylchlorid unter Rühren gelöst. Nach beendeter Umsetzung wird überschüssiges Thionylchlorid abgedampft, der Rückstand mit trockenem Benzol und Benzin versetzt und abfiltriert. Man erhält 3,7 g Säurechlorid mit Zersetzungspunkt 100—103 °C.

Dieses Säurechlorid wird unter Rühren zu einer Lösung von 4,6 g Diäthyl-amino-äthylamin in 10 ml Aceton gegeben, 10 Min. gerührt und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigester und Benzin 4,8 g Produkt vom Fp. 261 bis 263 °C.

3-Benzimidazolyl-(2)-propionsäure-diäthylamino-äthylester. — 2 g Benzimidazolylpropionsäure werden durch kurzes Aufkochen in Essigsäureanhydrid in das cyclische Amid übergeführt¹². 0,7 g dieser Verbindung und 1,0 g Diäthylamino-äthanol werden 15 Minuten auf 120 °C erhitzt, die Schmelze wird in Essigester gelöst und die Lösung 3 × mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der zähe Rückstand ohne weitere Reinigung zur Hydrierung verwendet.

Hydrierungen

Die Platin und Rhodium Katalysatoren wurden von der Fa. Kali-Chemie Engelhard Katalysatoren GmbH, Hannover, bezogen, Rh/Pt (4 : 1) Katalysator nach Nishimura¹³, und Palladium-Träger-Katalysatoren nach Kuhn und Butula¹⁴ hergestellt. Das 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol war identisch mit der Vergleichsubstanz, die durch Totalsynthese⁶ hergestellt wurde. Für die schon bekannten Tetrahydro-benzimidazole sind die Literaturangaben in der Tabelle VI gegeben.

10 bis 20 mMol Ausgangsverbindung wurden mit 1 bis 2 g 5%-igem Palladium- bzw. Rhodium-Träger-Katalysator in 20 bis 40 ml Lösungsmittel in einem mit Magnetrührer versehenen Kolben bei Normaldruck hydriert. Bei höheren Drucken hydrierte man 20 bis 100 mMol Substanz in 50 bis 100 ml Lösungsmittel in einer Glashülse die in einem 300 ml Autoklav der Fa. Carl Roth OHG, Karlsruhe, eingeschlossen war. Die Mineralsäure wurde in 10%-igem Überschuss über der Benzimidazol äquvimolarer Menge zugesetzt. Nur bei Verwendung von 1 M Mineralsäure (diese Beispiele sind in der Tabelle VI angegeben), wurde mit grösserem Überschuss gearbeitet.

Die Aufarbeitung erfolgte nach den unten beschriebenen Methoden A bis D. Die Methode A und B eignet sich zur Gewinnung solcher Tetrahydrobenzimidazole, die mit Basen keine Salze bilden. Die Tetrahydrobenzimidazole, die mit Basen Salze bilden, werden nach den Methoden C und D aufgearbeitet. Die Reaktionstemperaturen, Drucke und Aufarbeitungsmethoden sind in der Tabelle VI aufgeführt. Nur die Hydrierungen, bei denen sekundäre Reaktionen auftreten, werden in Einzelheiten beschrieben.

Aufarbeitungsmethoden:

A) Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist, wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird dann in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und das Hydrierungsprodukt abfiltriert oder notfalls mit einem Lösungsmittel extrahiert. Das Rohprodukt wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

B) Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, die Lösung alkalisch gemacht und das Hydrierungsprodukt mit Chloroform, Trichloräthylen, Benzol oder anderen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln extrahiert. Der Extrakt wird über einem Trockenmittel getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand in Hochvakuum destilliert oder in das Hydrochlorid überführt.

C) Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit einer Menge Alkali, die der bei der Hydrierung vorhandenen Säuremenge äquivalent ist, versetzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Hydrierungsprodukt abfiltriert.

D) Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat eingengt, die der anorganischen Säure äquivalente Menge an Alkali zugegeben und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol oder Aceton extrahiert, der Extrakt eingengt und, falls das Hydrierungsprodukt nicht kristallisiert, mit Äther oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel ausgefällt.

Hydrierung von 2-(4-Fluor-phenyl)-benzimidazol. — a) 2,1 g (10 mMol) Ausgangssubstanz wurden in 20 ml Eisessig + 10 ml 2 M HCl an 2 g Pd/TiO₂ (5% Pd) bei 80 °C und Normaldruck innerhalb 20 Stdn. hydriert. H₂-Aufnahme 2,8 Moläquiv. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Natronlauge behandelt und das rohe 2-(4-Fluor-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (39) (1,6 g mit Schmp. 205–210 °C) abgesaugt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Benzin schmolz die Verbindung bei 214–216 °C.

b) 10,8 g (50 mMol) Ausgangssubstanz wurden an 3 g Pd/BaSO₄ (5% Pd) in 50 ml Eisessig + 50 ml 1 M H₂SO₄ bei 120 °C und 70 atü Anfangsdruck hydriert. In 4 Stdn. war die Hydrierung beendet; H₂-Aufnahme 6 Moläquiv. Nach Aufarbeitung wie oben erhielt man 8,6 g (84%) 2-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**11**) mit Schmp. 264—266 °C (aus Essigester/Benzin). Die Verbindung war mit der durch Hydrieren von 2-Phenyl-benzimidazol gewonnenen Substanz (**11**) identisch.

Hydrierung von 2-(4-Methoxy-phenyl)-benzimidazol. — a) 2,3 g (10 mMol) Substanz wurden in 30 ml Eisessig an 2 g Pd/BaSO₄ (5% Pd) bei Normaldruck und 80 °C hydriert. Es wurden nach 24 Stdn. 6 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen. Nach Aufarbeitung wie oben erhielt man in 90%-iger Ausbeute das 2-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**11**).

b) 2,3 g Substanz wurden in 30 ml Eisessig an 1 g Rh/C (5% Rh) bei 120 °C und 60 atü zwei Stdn. hydriert. Das Rohprodukt wurde auf einer Säule (Kieselgel 0,2—0,5 mm der Fa. Merck) mittels Chloroform/Methanol (9:1) chromatographiert. Zuerst eluiert man 0,27 g der unhydrierten Verbindung dann 1,5 g (67%) 2-(4-Methoxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**44**) und zum Schluss 0,21 g einer Mischfraktion die nicht weiter untersucht wurde. **44** schmolz nach Umkristallisieren aus Essigester bei 235—236 °C.

Hydrierung von 2-(2-Carboxy-phenyl)-benzimidazol. — a) 4,76 g (20 mMol) Substanz wurden in 50 ml Eisessig + 50 ml 2 M HCl an 2 g Pd/BaSO₄ (5% Pd) bei 120 °C und 60 atü hydriert. Nachdem schnell (ca. 1 Std.) 2 Moläquiv. H₂ aufgenommen wurden, wurde die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, zum Filtrat 50 ml 2 M NaOH zugegeben und bis zum Trocknem eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgeschlämmt und das ungelöste Produkt abgenutscht. Nach Umfällen aus NH₄OH/AcOH und Umkristallisieren aus Methanol/Äther gewinnt man 2,7 g (57%) 2-(2-Carboxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**45**) mit Schmp. von 272—274 °C.

b) Wurde die Hydrierung wie unter a) nach Aufnahme von 2 Moläquiv. Wasserstoff noch weiter hydriert, wurden in der nächsten 3 Stdn. noch ca. 3,2 Moläquiv. H₂ verbraucht. Das Rohprodukt löste man in 30 ml 1 M NaOH und extrahierte den Neutralkörper mit Essigester aus. Aus der wässriger Phase erhielt man nach Ansäuern mit Essigsäure 2,4 g (48%) 2-(2-Carboxy-cyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**22**) vom Schmp. 248—250 °C (aus Methanol/Äther).

Aus der organischen Phase wurde nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Chloroform/Benzin 1,15 g (26%) 2-(2-Methyl-cyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**21**) gewonnen. Die Verbindung war mit der Vergleichssubstanz, gewonnen durch Hydrieren von 2-(2-Methyl-phenyl)-benzimidazol, identisch.

LITERATUR

1. R. Kuhn und I. Butula, *Angew. Chem.* **80** (1968) 189
2. I. Butula, *Ann. Chem.* **718** (1968) 260; Vergleiche auch H. Bauer, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 1649.
3. I. Butula, *Ann. Chem.* **729** (1969) 73.
4. I. Butula, (für Rhein-Chemie Rheinau, Mannheim), *Deutsche Offenlegungsschrift* 1 913 184 mit Unionspriorität von 15. 3. 1968; cf C. A. **72** (1970) P 111472 m und *Deutsche Offenlegungsschrift* 1 948 795 mit Unionspriorität vom 26. 9. 1969; cf C. A. **75** (1971) P 129 812 u
5. E. Wasser und A. Gratsos, *Helv. Chim. Acta* **11** (1928) 944
6. R. Weidenhagen und H. Wegner, *Ber.* **71** (1398) 2124
7. M. Hartmann und L. Panizzon, *Helv. Chim. Acta* **21** (1938) 1692
8. B. Ried und J. Patschorke, *Ann. Chem.* **616** (1958) 87
9. H. Schubert, W. Berg und H. Andrae, *Wiss. Z. Martin-Luther Univ. Halle-Wittenberg, Math.-Nat. Reihe* **11** (1962) 603; C. A. **60** (1964) 14494
10. A. Bistrycki und A. Lecco, *Helv. Chim. Acta* **4** (1921) 425
11. K. Hofmann, *Imidazole and its Derivates in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. Weissberger, Herausgeber, Interscience Publishers, Inc., New York—London, 1953. Tabellen S. 379—401.
12. M. Bergmann und L. Zervas, *Z. Physiol. Chem.* **152** (1926) 282
13. S. Nishimura, *Bull. chem. Soc. Japan*, **34** (1961) 1544.
14. R. Kuhn und I. Butula, *Ann. Chem.* **718** (1968) 50

IZVOD**Katalitičko hidriranje dušikovih heterocikla. I. Hidriranje benzimidazola***I. Butula*

Benzimidazol i njegovi mnogobrojni derivati mogu se katalitičkom redukcijom na katalizatorima paladija ili rodija u prisustvu H-iona prevesti u odgovarajuće 4,5,6,7-tetrahidro-benzimidazole.

U kiseloj sredini, gdje je hidriranje uspješno provedeno na više od 40 različitih supstituiranih benzimidazola, dolazi najprije do zasićenja benzenske jezgre u benzimidazolu pa tek onda do hidriranja fenilnih skupina u supstituentima.

TVORNICA RHEIN-CHEMIE RHEINAU
ISTRAŽIVAČKI LABORATORIJ
MANNHEIM, SR NJEMACKA

Primljeno 23. listopada 1972.