

ZUR TECHNISCHEN DARSTELLUNG DES 5,6-DIMETHYLBENZIMIDAZOLS

Von

Cs. SZÁNTAY und J. ROHÁLY

Lehrstuhl für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest

(Eingegangen am 14. Juni, 1963)

Vorgelegt von Lehrstuhlleiter Dr. K. LEMPERT

In den letzten Jahren hat das 5,6-Dimethylbenzimidazol einesteils als Präkursor bei der Produktion von Vitamin B₁₂ (1, 2), anderenteils als Verbindung mit ähnlicher Aktivität wie das Vitamin B₁₂ (3) zunehmende technische und biologische Bedeutung erlangt.

Die Synthese dieses Stoffes geht zweckmäßig vom 3,4-Dimethylanilin (*o*-Xylidin) aus. Für die Synthese dieser letzteren Verbindung kommen aus der Reihe der zahlreichen Darstellungsmethoden für präparative Zwecke in technischem oder halbtechnischem Maßstabe nur einige in Frage:

a) Einige hydroaromatische Verbindungen (Campher, Phenchon) können durch Aromatisation in 3,4-Dimethylacetophenon übergeführt werden, dessen Oxim (I) sich mit Hilfe der Beckmannschen Umlagerung in 3,4-Dimethylacetanilid (II) überführen läßt (4, 5). Der Nachteil der Methode liegt in erster Linie darin, daß die Aromatisation nur ziemlich ungünstige Ausbeuten liefert, daß also das Verfahren ziemlich kostspielig ist.

b) Das *o*-Xylidin kann auch aus *o*-Nitrotoluol durch Chlormethylierung und nachfolgende Reduktion dargestellt werden (6). Die Ausbeuten sind bei dieser Methode zwar befriedigend, doch ist der zur Chlormethylierung angewandte Dichlormethyläther ein außerordentlich gefährliches Gift.

c) Aus *o*-Xylol kann das *o*-Xylidin mit Hydroxylamin und Aluminiumchlorid gleichfalls gewonnen werden, doch sind die Ausbeuten sehr ungünstig (7).

d) Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des 5,6-Dimethylbenzimidazols besteht darin, das *o*-Xylol zu nitrieren und das so gewonnene Nitroxylol zu reduzieren (8, 9). Beim Nitrieren entsteht jedoch ein Gemisch von Isomeren, deren Trennung (fraktionierte Vakuumdestillation und Ausfrieren) langwierig und nur bei Verarbeitung größerer Mengen wirtschaftlich ist.

e) Die Ammonolyse des 4-Brom-*o*-xylols kann nur im Hochdruckautoklave durchgeführt werden (10), führt daher zu einem Engpaß in der Produktion.

f) Vom *o*-Xylol kann das gewünschte Produkt auch so hergestellt werden, daß man mit Hilfe einer Friedel-Crafts-Reaktion das 3,4-Dimethylacetophenon darstellt und dieses mit dem unter Punkt *a*) erwähnten Verfahren in Xylidin überführt. Nach Literaturangaben (11) kann die Friedel-Crafts-

Reaktion in Schwefelkohlenstoff durchgeführt werden. Mit diesem Lösungsmittel in technischen Maßstäben zu arbeiten ist jedoch wegen der Toxizität und Feuergefahr sehr unbequem.

Unter den hiesigen Bedingungen schien uns die unter *f*) beschriebene Methode die geeignetste zu sein, vorausgesetzt, daß es gelingt, die Anwendung des CS_2 zu umgehen. In verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführte Versuche zeigten (Tabelle 1), daß man bei der Durchführung der Acetylierung in Petroläther ein derart günstiges Isomeren-Verhältnis erhält, daß die Destillation des 3,4-Dimethylacetophenons umgangen und aus dem Rohprodukt unmittelbar das reine Oxim dargestellt werden kann. Die Beckmannsche Umlagerung führten wir nach der von Preobraschenski und Mitarb. (5) gegebenen Vorschrift durch. Ein weiterer Vorzug dieser Methode liegt darin, daß sie zu einem Acetyl-Derivat führt, das unmittelbar nitriert werden kann.

Die weiteren Stufen der Synthese des 5,6-Dimethylbenzimidazols sind nämlich die folgenden: Umwandlung des 3,4-Dimethylacetanilids (II) in das 2-Acetamino-4,5-dimethylnitrobenzol mit nachfolgender Hydrolyse und Reduktion der Nitrogruppe. Schließlich wird aus dem so gewonnenen 1,2-Diamino-4,5-dimethylbenzol durch Reaktion mit Ameisensäure das Endprodukt (V) dargestellt.

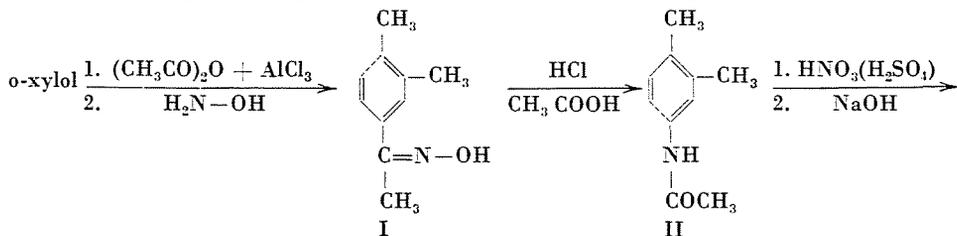
Man nitriert in der Regel in Eisessig oder in Essigsäureanhydrid (12, 13). Nach unseren Erfahrungen kann zum Nitrieren Mischsäure mit sehr gutem Erfolg angewendet werden, und zur Hydrolyse hat sich wäßrigalkoholische Lauge am besten bewährt.

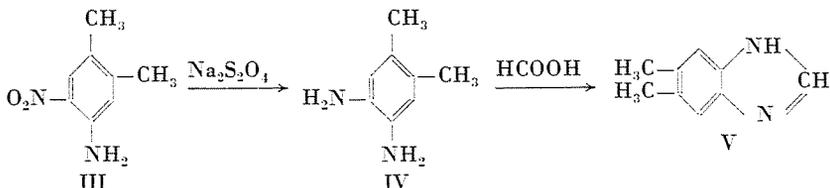
Zur Durchführung der Reduktion ist aus der Reihe der in der Literatur beschriebenen Methoden die Anwendung von Zink und wäßrigen Alkohol (14) wegen der sehr großen (150-fachen) Volumina ungeeignet.

Reduktion und Ringschluß lassen sich auch in einem Arbeitsgang, mit Zink und Ameisensäure durchführen (15), technisch bedeutet jedoch die Entfernung des Zinks mit Schwefelwasserstoff ziemliche Schwierigkeiten.

Im Zuge unserer Untersuchungen stellten wir fest, daß sich die Reduktion mit sehr guten Ausbeuten und ziemlich bequem durchführen läßt, wenn man als Reduktionsmittel Natriumdithionit verwendet. Der Ringschluß kann dann entweder mit Ameisensäure (16) oder mit Formamid (17) bequem durchgeführt werden.

Der Gang der angewandten Synthese ist also folgender:





Nach dieser Methode konnten wir aus 3 kg o-Xylol 1 kg reines Endprodukt herstellen.

Experimenteller Teil

1. 3,4-Dimethylacetophenonoxim (I)

5,3 g o-Xylol wurden mit 18 g Aluminiumchlorid und 25 ml Lösungsmittel (siehe Tabelle) vermischt, und in das Gemisch wurden unter lebhaftem Rühren 5,6 g Essigsäureanhydrid tropfenweise eingetragen, wobei wir die Temperatur unter 40° hielten; zu diesem Zweck wurde nötigenfalls mit Eis gekühlt. Nach 90 Minuten dauerndem Rühren bei 40° wurde das Gemisch in mit Eis versetzte 10%ige Salzsäure gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte trockneten wir über MgSO_4 , dampften ein, nahmen den Rückstand in 20 ml Äthanol auf und versetzten schließlich mit 5,6 g Hydroxylaminhydrochlorid sowie mit einer mit 25 ml 50%igem Äthanol hergestellten Lösung von 9,1 g KOH. Nach Stehen über Nacht wurde unter Kühlung mit 7,8 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Salz abfiltriert und mit wenig Äthanol gewaschen. Das Filtrat stellten wir nach Verdünnen mit Wasser für eine Nacht in den Kühlschrank. Das ausgeschiedene Oxim wurde am nächsten Tage abgesaugt und getrocknet.

2. 4-Acetamino-o-xylol (II)

100 g 3,4-Dimethylacetophenonoxim wurden in 150 ml Eisessig und 100 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Wir ließen eine Stunde bei 65° und einen Tag bei Raumtemperatur stehen, dann wurde die ausgeschiedene Substanz auf einem Glasfilter gesammelt, in Wasser suspendiert und die Suspension mit NaOH-Lösung auf $\text{pH} = 7-8$ eingestellt. Nach 20 Minuten dauerndem Rühren wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 80 g (80%); Schmp.: $95-98^\circ$; Literatur-Schmp.: $96-98^\circ$ (18).

3. 2-Acetamino-4,5-dimethyl-nitrobenzol

880 g (628 ml) 65%ige Salpetersäure und 480 g (260 ml) konz. Schwefelsäure wurden vermischt und in dieses Gemisch 100 g fein pulverisiertes II

unter Kühlung in Eis-Salz und intensivem Rühren in kleinen Anteilen bei einer Temperatur von ca. -10° eingetragen. Nach weiterem 30 Minuten dauern-dem Rühren wurde das Gemisch in Eiswasser gegossen und die ausgeschiedene hellgelbe Substanz durch ein Glasfilter abgesaugt, mit Wasser bis zur Säurefreiheit gewaschen und getrocknet. Ausbeute 100 g (77%), gelbe Kristalle, Schmp.: 106° ; Literatur-Schmp.: 107° (19).

Tabelle I

Lösungsmittel	Ausbeute %	Schmelzpunkt*
Petroläther	89,0	$85-86^{\circ}$
Chlorbenzol	88,0	$78-83^{\circ}$
Schwefelkohlenstoff	77,5	$83-84^{\circ}$
Benzol	66,0	$70-83^{\circ}$
Acetylentetrachlorid	45,0	$84-85^{\circ}$
Nitromethan	10,0	Öl
Dichlormethan	10,0	Öl
Nitrobenzol	10,0	Öl
Ohne Lösungsmittel	10,0	Öl

* Literatur-Schmp.: $82-85^{\circ}$ [11]

4. 2-Amino-4,5-dimethyl-nitrobenzol (III)

100 g des nach 3. gewonnenen Produktes wurden in 800 ml 96%igem Methanol heiß gelöst, mit einer Lösung von 30 g NaOH in 700 ml Wasser versetzt, 90 Minuten hindurch gekocht, mit Eiswasser abgekühlt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 62 g (80%) schön entwickelter orangefarbener Nadeln, Schmp.: 143° ; Literatur-Schmp.: 140° (19).

5. 4,5-Diamino-o-xylol (IV)

62 g III wurden mit 240 ml 96%igem Äthanol übergossen und in die Mischung 300 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ eingetragen. In das siedende, gerührte Gemisch tropften wir 600 ml auf 80° vorgewärmtes Wasser. Es setzte eine stürmische Reaktion ein, die mit der Zugabe von Wasser kontrolliert werden konnte. Nach Verschwinden der roten Farbe wurde der überschüssige Alkohol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand für die Nacht in einen Kühlschrank gestellt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet. Ausbeute 45 g (90%), Schmp.: 126° ; Literatur-Schmp.: $125-126^{\circ}$ (19).

6. 5,6-Dimethylbenzimidazol (V)

50 g IV wurden in 50 ml 85%iger technischer Ameisensäure gelöst, 4 Stunden hindurch am Dampfbade erhitzt und dann in Eiswasser gegossen. Das Gemisch wurde mit 40%iger Natronlauge auf $\text{pH} = 8$ neutralisiert und der ausgeschiedene Stoff nach dem Filtrieren mit Wasser gut ausgewaschen. Wir erhielten 50 g (92%) Rohprodukt, welches aus Alkohol einmal umkristallisiert wurde und so bei $205\text{--}206^\circ$ schmolz. Literatur-Schmp.: 204° (16).

Zusammenfassung

Es wurde ein auch in technischen Maßstäben bequem durchführbares Verfahren zur Darstellung von 5,6-Dimethylbenzimidazol ausgearbeitet. *o*-Xylol wurde mit Essigsäureanhydrid und Aluminiumchlorid acetyliert und das so gewonnene 3,4-Dimethylacetophenon nach Umwandlung in das Oxim mit Beckmannscher Umlagerung in 4-Acetamino-*o*-xylol übergeführt. Die letztere Verbindung wurde mit Mischsäure nitriert, hydrolysiert und das erhaltene Produkt mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ reduziert. Die Behandlung des gebildeten 4,5-Diamino-*o*-xylols mit Ameisensäure führte zum gewünschten Endprodukt. Auf diese Weise konnte aus 3 kg *o*-Xylol 1 kg 5,6-Dimethylbenzimidazol gewonnen werden.

Literatur

1. PAWELKIEWICZ, I.: Acta Biochem. Polon 1, 313 (1954).
2. FORD, I. E., HOLDWORTH, E. S., KON, S. K.: Biochem. J. 59, 86 (1955).
3. EMERSON, G. A. und andere: J. Amer. Chem. Soc. 72, 3084 (1950).
4. ZAUGG, H. E.: J. Amer. Chem. Soc. 67, 1861 (1945).
5. BERESOWSKI, V. M., KURDJUKOWA, W. A., PREOBRSCHENSKI, N. A.: Shurnal Prikl. Chim. 22, 533 (1949).
6. TAIZO MATSUKOWA, TOSHIMASA MATSUNO, KENZO SHIRAKAWA: J. Pharm. Soc. Japan 63, 1 (1943).
7. GRAEBE, C.: Ber. 34, 1778 (1901).
8. KARRER, P. und andere: Helv. 18, 1435 (1935).
9. KOBE, K. A., PRITCHETT, PH. W.: Ind. and Eng. Chem. 44, 1398 (1952).
10. WISANSKY, W. A., ANSBACHER, S.: J. Amer. Chem. Soc. 63, 2532 (1941).
11. CAMPBELL, W. P., SOFFER, M. D.: J. Amer. Chem. Soc. 64, 417 (1942).
12. LEWKOJEV, I. I., SCHWESCHNIKOW, N. N., BARVIN, N. S., PASCHIN, M. P.: Shurnal Obschtsch. Chim. 22, 516 (1952).
13. SCHELJASKOW, L., AGOWA, M., PETKOWA, E., LEWI, S.: Chim. i. Ind. (Sofia) 28, 21 (1956).
14. NOELTING, E., THESMAR, G.: Ber. 35, 628 (1902).
15. TERNICHI FUJII und andere: Jap. Pat. Nr. 4728 ('52).
16. KICHITARO TAKATORI, YASUO YAMADA, OSAMU KEWASHIMA: J. Pharm. Soc. Japan 75, 881 (1955).
17. JISABURO UEYANAGI: Jap. Pat. Nr. 3822 ('53).
18. LIMPACH, L.: Ber. 21, 643 (1888).
19. NOELTING, E., BRAUN, A., THESMAR, G.: Ber. 34, 2242 (1901).

Dr. Csaba SZÁNTAY }
 János ROHÁLY } Budapest XI., Gellért tér 4. Ungarn