

entscheiden, die ungefähr dieselbe (geringe) T-Konzentration aufweisen wie natürliche Wasserproben.

Falls ein Zusammenhang von β/α mit der Elektrolytkonzentration existiert, so müsste eine genaue Einhaltung stets gleicher Elektrolysebedingungen die Präzision verbessern. Möglicherweise ist dieser Sachverhalt in der Messreihe (Kolonnen 2–6, Tab. 3) noch nicht genau genug erfüllt.

3. Die Fehlerquellen der T-Messung gehen in die Resultate der Kolonne 4, Tab. 4, voll ein. Während die Kolonne 1 nur die statistischen Fehler der Einzelmessung und des Nulleffektes enthält, wirken bei Kolonne 3 die Zählwahrscheinlichkeit und Fehlerquellen bei der Konvertierung des Wassers in Wasserstoff (Wägung, Reduktion mit Zinkmetall bei ca. 320° C) mit. Die Reproduktion der eigentlichen T-Messung in einigen Fällen führt aber stets zu Resultaten, die auf etwa $\pm 2\%$ übereinstimmen.

Der Hauptfehler muss also vom Anreicherungsverfahren herrühren. Dabei ist der Fehler des x_D/x_D° -Verhältnisses bestimmt kleiner als $\pm 1\%$, womit derjenige von v°/v_4 und eine mögliche kleine Variabilität von β/α für die relativ geringe Präzision des ganzen Verfahrens verantwortlich sind.

4. Es ist zu erwarten, dass die Standardisierung und strikte Einhaltung der Versuchsbedingungen zu einer merklichen Verbesserung der Präzision führen. In dieser Hinsicht sammeln wir Erfahrung bei den gegenwärtigen Aufarbeitungen.

Diese Arbeiten wurden unterstützt vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS aus den Krediten für das Internationale Geophysikalische Jahr (EGIG-Schweizerische Projekte) sowie von der FRITZ HOFFMANN-LA ROCHE-STIFTUNG ZUR FÖRDERUNG WISSENSCHAFTLICHER ARBEITS-GEMEINSCHAFTEN IN DER SCHWEIZ. Beiden Stiftungen sei hier bestens gedankt. Für Mithilfe bei der Installation der Apparaturen und Durchführung der Anreicherungen möchte ich den Herren P. PEIKER, H. BÖNI und W. KAMBERGER herzlich danken. Herrn Dr. H. OESCHGER und seinen Helfern danke ich für die T-Messungen und die angenehme Zusammenarbeit. Die Firma H. HATT-HALLER hat uns leihweise eine Baracke für die erste Elektrolysestufe auf dem Dach des Institutsgebäudes überlassen, wofür ich ebenfalls bestens danke.

Zürich, Anorganisch-chemisches Institut der Universität

132. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen III¹⁾

Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-nitro-benzimidazolen

von A. Hunger, J. Kebrele, A. Rossi und K. Hoffmann

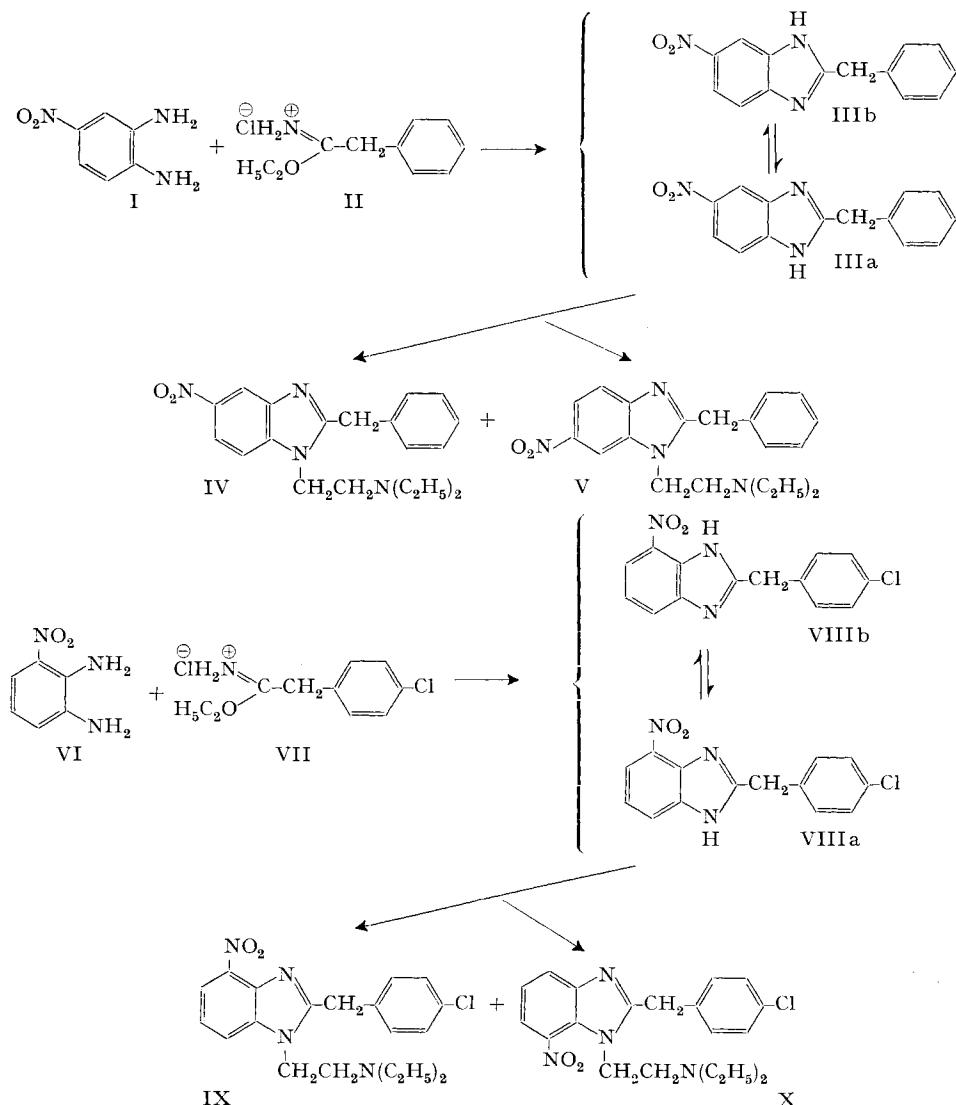
(15. IV. 60)

In der II. Mitteilung dieser Reihe wurde über die Darstellung von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen berichtet, welche zum Teil ausgeprägte analgetische Wirkung zeigen. Die vorliegende Arbeit behandelt die Synthese und die pharmakologischen Eigenschaften ähnlicher Verbindungen, die in 4- bis 7-Stellung des Benzimidazolringes zusätzlich eine Nitro- oder eine Aminogruppe besitzen. Von den verschie-

¹⁾ 2. Mitt. dieser Reihe: A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, Helv. 43, 800 (1960).

denen für die Herstellung solcher Nitrobenzimidazole prinzipiell möglichen Verfahren werden nachfolgend deren drei diskutiert.

1. Alkylierung von 2-Benzyl-[4(7) oder 5(6)]-nitro-benzimidazolen mit Chloralkylaminen – Für diesen Weg werden als Ausgangsmaterialien 2-Benzyl-



4(7)-nitro-benzimidazole und 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazole der Typen VIII und III benötigt. Das 5(6)-Nitro-Derivat III kann ähnlich dem für 2-Benzyl-benzimidazol beschriebenen Verfahren¹⁾ aus 2-Amino-4-nitro-anilin (I) und dem Iminoäther-hydrochlorid der Phenylessigsäure in Dioxan hergestellt werden. Im Gegensatz zur Reaktion mit o-Phenyldiamin muss bei der Umsetzung des Nitrodiamins I jedoch ein

UV.-Absorptionsspektren

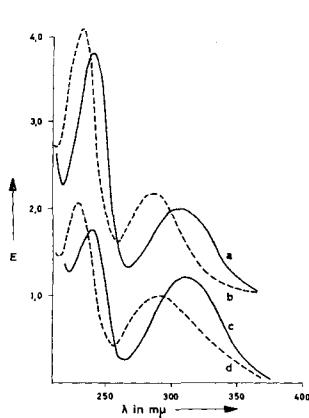


Fig. 1.

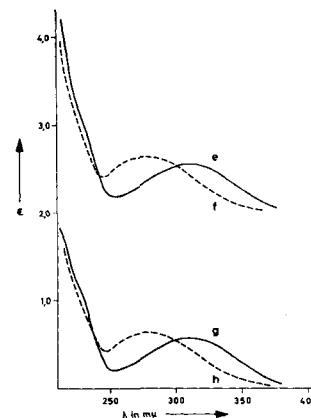


Fig. 2.

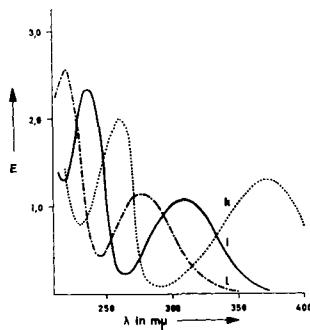


Fig. 3

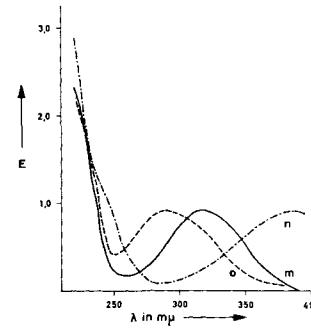


Fig. 4

Fig. 1 Kurve a: 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol (IV) (Base B) in Alkohol, $\epsilon = (E - 1,0) \cdot 10^4$.

Kurve b: IV in 0,1N HCl, $\epsilon = (E - 1,0) \cdot 10^4$.

Kurve c: 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-6-nitro-benzimidazol (V) (Base A) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve d: V in 0,01N HCl, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Fig. 2 Kurve e: 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-chlorbenzyl-4-nitro-benzimidazol-hydrochlorid (IX) (Hydrochlorid von Base) C in Alkohol, $\epsilon = (E - 1) \cdot 10^4$.

Kurve f: IX in 0,1N HCl, $\epsilon = (E - 1) \cdot 10^4$.

Kurve g: 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-chlorbenzyl-7-nitro-benzimidazol-hydrochlorid (X) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve h: X in 0,1N HCl, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Fig. 3 Kurve i: 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol (IIIa+IIIb) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve k: (IIIa+IIIb) in 0,002N NaOH in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve l: (IIIa+IIIb) in 0,1N HCl, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Fig. 4 Kurve m: 2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol (VIIIa+VIIIb) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve n: (VIIIa+VIIIb) in 0,05N NaOH in 50% Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve o: (VIIIa+VIIIb) in 0,05N HCl in 50% Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Überschuss von mindestens $1/2$ Äquivalent Iminoäther-hydrochlorid vorhanden sein, da sonst noch Ausgangsmaterial im Reaktionsprodukt gefunden wird.

Genau gleich lässt sich 2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol (VIII) gewinnen, wenn man von 2-Amino-3-nitro-anilin (VI) und dem Iminoäther-hydrochlorid der p-Chlorphenylessigsäure (VII) ausgeht.

Für 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol (III) und für das analoge 4(7)-Nitro-Derivat VIII sind je zwei tautomere Formen (IIIa und IIIb, bzw. VIIIA und VIIIB) denkbar. Deshalb können bei der N-Alkylierung je zwei Produkte entstehen. Setzt man das Natriumsalz von 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol in Dioxan mit β -Chloräthyl-diäthylamin um, so erhält man tatsächlich die beiden Isomeren IV und V nebeneinander. Auf Grund der verschiedenen Löslichkeiten der Basen und der Hydrochloride können sie leicht getrennt werden. Die schwerer lösliche Base A schmilzt bei 96–97° und absorbiert im UV. bei 310 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 12000$) und bei 240 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 17700$) in Alkohol (Fig. 1). Die leichter lösliche Base B besitzt einen Smp. von 87–89° und ebenfalls Absorptionsmaxima im UV. bei 310 und 242 $\text{m}\mu$ (Fig. 1); die Extinktionen betragen jedoch 10200 und 27900. Mit Hilfe der Unterschiede der Extinktionen bei 310 und 240 $\text{m}\mu$ lässt sich der Gehalt der einzelnen Komponenten in Gemischen berechnen, so dass der Einfluss von Reaktionstemperatur und Lösungsmittel auf das Verhältnis der gebildeten Isomeren spektroskopisch leicht untersucht werden kann. Die Ergebnisse dieser Studie sind im experimentellen Teil zusammengestellt. Hier sei nur vermerkt, dass bei allen geprüften Reaktionsbedingungen immer Gemische erhalten werden.

Ganz entsprechend entsteht auch bei der Alkylierung von 2-p-Chlorbenzyl-4-nitro-benzimidazol (VIII) durch Umsetzung mit β -Chloräthyl-diäthylamin in Dioxan in Gegenwart von Natriumamid ein Isomerengemisch von IX und X. Daraus lässt sich jedoch durch Kristallisation nur eine der beiden Basen (Base C) vom Smp. 77–78° als Hydrochlorid in reinem Zustand gewinnen. Ihr UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol besitzt ein Maximum bei 320 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 5500$) (Fig. 2).

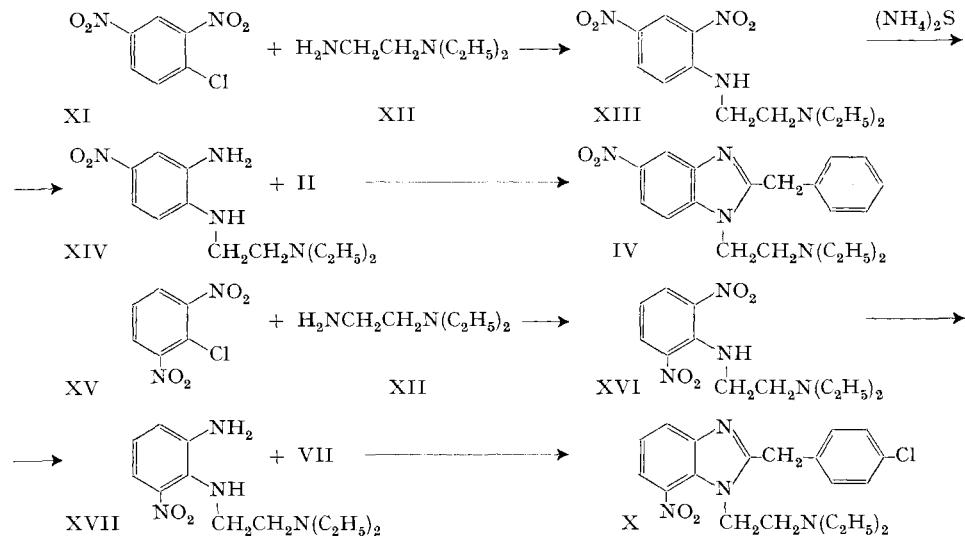
Um die Konstitution der erhaltenen Basen A, B und C festlegen zu können, muss je ein Vertreter der beiden Isomerenpaare auf eindeutigem Wege hergestellt werden. Dies kann wie folgt erreicht werden:

2. Ringschluss von 2-Aminoalkylamino-nitro-anilinen mit Iminoäther-hydrochloriden von Phenyllessigsäuren. – 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin (XIV) ist aus 2,4-Dinitrochlorbenzol und β -Diäthylamino-äthylamin, gefolgt von partieller Reduktion mit Ammoniumsulfid, zugänglich²⁾. Es kann durch Reaktion mit dem Iminoäther-hydrochlorid der Phenyllessigsäure in Chloroform oder Eisessig in sehr milder Reaktion zu 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol (IV) umgesetzt werden. Diese Verbindung ist in allen Eigenschaften identisch mit der Base B vom Smp. 87–89°. Damit muss die Base A die Struktur V besitzen.

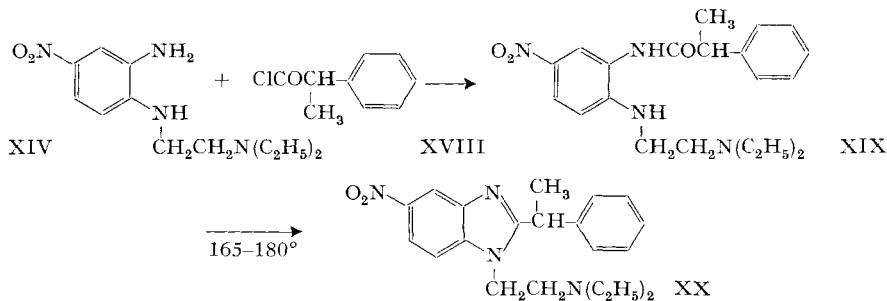
Die Konstitution der Base C geht aus der nachstehenden Synthese hervor: 2,6-Dinitrochlorbenzol wird mit β -Diäthylamino-äthylamin zu XVI umgesetzt. Daraus erhält man durch partielle Reduktion das Nitrodiimin XVII. Dieses kann mit dem Iminoäther-hydrochlorid von p-Chlorphenylessigsäure (VII) zum 7-Nitro-benzimidazol X ringgeschlossen werden. Das erhaltene Produkt besitzt zwar wie die

²⁾ Die Verbindung XIV ist bereits von H. HIPPCHEN, Chem. Ber. 80, 263 (1947), beschrieben worden. Im experimentellen Teil werden die Ungenauigkeiten in der Charakterisierung dieser Substanz richtig gestellt.

Verbindung C ein Absorptionsmaximum im UV. bei $320 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5800$ in Alkohol) (Fig. 2), ist jedoch in den übrigen Eigenschaften von ihr verschieden. Somit kommt der Base C die Formel von 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-chlorbenzyl-4-nitro-benzimidazol (IX) zu.



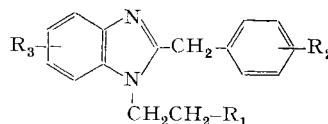
3. Ringschluss von 2-Aminoalkylamino-5-nitro-phenylacetyl-aniliden. - Die vorstehend beschriebene Ringschlussmethode für die Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-nitro-benzimidazolen verläuft dann mit unbefriedigenden Ausbeuten, wenn die Methylen-Gruppe des Benzyl-Restes durch eine oder zwei Alkyl-Gruppen substituiert ist. In solchen Fällen bewährt sich das zweistufige Verfahren über Amide vom Typ XIX:



Das Amid XIX ist durch Umsetzung von 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitroanilin (XIV) mit α -Phenylpropionylchlorid (XVIII) erhältlich und kann durch Erhitzen auf ca. 180° in guter Ausbeute zum Benzimidazol XX kondensiert werden.

Mit Hilfe der beschriebenen Synthesen sind viele Nitro-benzimidazole hergestellt worden. Dabei haben wir vor allem die basische Seitenkette in 1-Stellung und den Aralkyl-Rest in 2-Stellung variiert und die pharmakologisch interessante 5-Nitro-Reihe berücksichtigt. Bei einzelnen Derivaten ist ferner die Nitro- zur Amino-Gruppe reduziert worden.

Tabelle 1

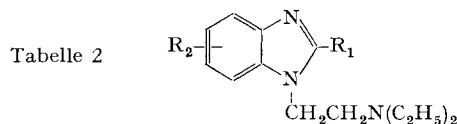


(Anmerkungen s. S. 1038)

Verbin- dung	R ₁	R ₂	R ₃	Brutto- formel ^a)	Smp. ^{b)} Base °C	Smp. ^{b)} Hydro- chl. °C	Analget. Wirkung Morphin = 1 ^{c)}
IX	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-Cl	-4-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₂ Cl	77	185	Ø
IV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	-5-NO ₂	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	87-89	199-201	2
XXI	-N(CH ₃) ₂	-4'-Cl	-5-NO ₂	C ₁₈ H ₁₉ N ₄ O ₂ Cl	104-105	232-235	0,3
XXII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-Cl	-5-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₂ Cl	75-76	238-240	3
XXIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-F	-5-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₂ F	-	165-167	1
XXIV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-2'-CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	-	198-199	0,2
XXV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-2', 5'-(CH ₃) ₂	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	-	210-212	Ø
XXVI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	-	216-217	10
XXVII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-CH ₂ CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	81-82	198-199	20
XXVIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-(CH ₂) ₂ CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂	-	100/180 ^{d)}	50
XXIX	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-(CH ₂) ₃ CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂	58-59	164-165	1
XXX	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-C(CH ₃) ₃	-5-NO ₂	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂	-	208-209	2
XXXI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-2', 5'-(OH) ₂	-5-NO ₂	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₄	-	248-249 ^{e)}	Ø
XXXII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OH	-5-NO ₂	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃	-	245-246	1
XXXIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-3'-OCH ₃	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃	-	186-188	2
XXXIV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-3', 4'-(OCH ₃) ₂	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₄	-	193-194	10
XXXV	-N(CH ₃) ₂	-4'-OCH ₃	-5-NO ₂	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃	-	204-205	< 5
XXXVI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OCH ₃	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃	76-78	197-198	100
XXXVII	-N(CH ₃) ₂	-4'-OC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃	-	232-233	20
XXXVIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃	75-76	110-120/	1000
						162-164 ^{d)}	
XXXIX	-N(C ₅ H ₁₀)	-4'-OC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃	-	181-184	100
XL	-N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	-4'-OC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄	125-127	227-228	2
XLI	-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃	-	190-192	0,2
XLII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OCH(CH ₃) ₂	-5-NO ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃	-	172-173	500
XLIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃	-	115-116	200
XLIV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-O(CH ₂) ₃ CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₃	-	154-156	5
XLV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-O(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₄	-	150-153	50
XLVI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-(OCH ₂ CH ₂) ₃ OCH ₃	-5-NO ₂	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₆	flüssig	-	3
XLVII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-(OCH ₂ CH ₂) ₆ OCH ₃	-5-NO ₂	C ₃₉ H ₆₂ N ₄ O ₁₂	46 ^{f)}	-	0,1
XLVIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OCOCH ₃	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄	74-76	195-196	5
IL	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-SCH ₃	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	-	218-220	50
L	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-SC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	-	162-165	30
LI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-S(CH ₂) ₂ CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	-	143-145	2
LII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-S(CH ₂) ₃ CH ₃	-5-NO ₂	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	-	129-132	0,25
LIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-NO ₂	-5-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₄	110-111	175-177	0,2
LIV	-N(CH ₃) ₂	-H	-6-NO ₂	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	-	218-219	0,07
V	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	-6-NO ₂	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	96-97	235-236	0,3
LV	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-H	-6-NO ₂	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂	-	195-199	Ø
LVI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-Cl	-6-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₂ Cl	96-98	221-223	0,1
LVII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-2'-CH ₃	-6-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	84-86	218	0,2
LVIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-2', 5'-(CH ₃) ₂	-6-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	78-80	210-211	Ø
LIX	-N(C ₂ H ₅) ₂	-3'-CH ₃	-6-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	81-82	203-204	Ø
LX	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-CH ₃	-6-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	82-83	205	0,5

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verbin- dung	R ₁	R ₂	R ₃	Brutto- formel ^{a)}	Smp. ^{b)} Base °C	Smp. ^{b)} Hydro- chl. °C	Analget. Wirkung Morphin = 1 ^{c)}
LXI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OC ₂ H ₅	-6-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃	96-97	193	20
X	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-Cl	-7-NO ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₂ Cl	-	170-171	Ø
LXII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OC ₂ H ₅	-7-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃	nicht krist.	nicht krist.	Ø
LXIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	-5-NH ₂	C ₂₀ H ₂₆ N ₄	-	280-283	Ø
LXIV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-Cl	-5-NH ₂	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ Cl	83-87 ^{g)}	-	Ø
LXV	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-CH ₃	-5-NH ₂	C ₂₁ H ₂₈ N ₄	80-82 ^{g)}	202-203	Ø
LXVI	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OCH ₃	-5-NH ₂	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O	86-89 ^{g)}	245-248 ^{h)}	Ø
LXVII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-OC ₂ H ₅	-5-NH ₂	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	78-82 ^{g)}	-	2
LXVIII	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	-6-NH ₂	C ₂₀ H ₂₆ N ₄	220-225 ⁱ⁾	-	Ø
LXIX	-N(C ₂ H ₅) ₂	-4'-Cl	-7-NH ₂	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ Cl	-	190-192	Ø



Verbin- dung	R ₁	R ₂	Bruttoformel ^{a)}	Smp. ^{b)} Base °C	Smp. ^{b)} Hydro- chl. °C	Analget. Wirkung Morphin = 1 ^{c)}
XX	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	-	252-255	2
LXX	-CH(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	-	230-233	0,5
LXXI	-C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	-	257-258	0,7
LXXXII	-CH(CH ₃)C ₆ H ₄ -4'-OCH ₃	-5-NO ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃	-	237-240	50
LXXXIII	-CH=CH-C ₆ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	104-105	250-252	Ø
LXXXIV	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	-	184-185	Ø
LXXXV	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-5-NO ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃	-	175-176	50
LXXXVI	-CH ₂ - α -Naphthyl	-5-NO ₂	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂	-	225-226	0,5
LXXXVII	-CH ₂ -2'-C ₆ H ₄ N	-5-NO ₂	C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₂	98-100	198-200	0,2
LXXXVIII	-CH ₂ -2'-C ₄ H ₃ S	-5-NO ₂	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	-	198	1
LXXXIX	-CH ₂ - α -Naphthyl	-6-NO ₂	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂	99	252	Ø

^{a)} Für die aufgeführten Verbindungen liegen passende Elementaranalysen der Base oder des Hydrochlorids vor. Auf die Angabe der Analysenwerte wird verzichtet und nur die damit bestätigten Bruttoformeln angegeben.

^{b)} Die Smp. sind in einem geheizten Bad bestimmt und nicht korrigiert.

^{c)} Die analgetischen Wirksamkeiten sind mit der von F. Gross, Helv. physiol. pharmacol. Acta 5, C 31 (1947), beschriebenen Methode der Wärmereizung am Mäuseschwanz bestimmt. 5 mg Morphin bewirken bei dieser Anordnung bei s. c. Applikation eine Verlängerung der Reaktionszeit um über 50%. Die Dosis einer geprüften Verbindung wird nur dann als wirksam betrachtet, wenn sie mindestens dieselbe Verlängerung der Reaktionszeit verursacht.

^{d)} Doppel-Smp.

^{e)} Hydrobromid.

^{f)} Trübungspunkt der 10-proz. wässerigen Lösung.

^{g)} Kristallisiert mit einer Mol. Kristallwasser.

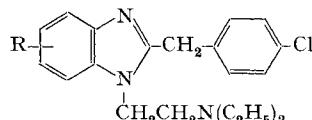
^{h)} Trihydrochlorid.

ⁱ⁾ Sdp. bei 0,07 Torr im Kugelrohr.

4. Resultate der pharmakologischen Prüfung. – In Tab. 1 sind die von uns synthetisierten und in unserer Biologischen Abteilung auf analgetische Wirkung geprüften 1-Aminoalkyl-2-benzyl-nitro- und -amino-benzimidazole aufgeführt³⁾. Einige analog gebaute Vertreter, deren Benzyl-Rest durch verwandte Gruppierungen ersetzt ist, finden sich in einer zweiten Zusammenstellung (Tab. 2).

Das Studium der betreffenden Zahlen lässt einige interessante Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung erkennen.

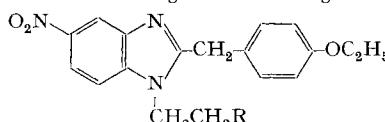
Eindrucksvoll wirkt sich die Substitution des Benzimidazol-Rings durch eine Nitrogruppe aus (s. Tab. 3). In 5-Stellung verursacht sie eine Verstärkung der Akti-

Tabelle 3. *Analgetische Wirkung von*

R	-H	-4-NO ₂	-5-NO ₂	-6-NO ₂	-7-NO ₂
Analgesie Maus s.c. Morphin = 1	0,1	∅	3	0,1	∅

vität gegenüber dem entsprechenden unsubstituierten Derivat um mehr als das Zehnfache. In 6-Stellung hat sie wenig Einfluss, und in 4- oder 7-Stellung bringt die Nitrogruppe die analgetische Wirkung zum Verschwinden.

Überraschend grosse Unterschiede werden auch bei scheinbar geringfügigen Variationen in der Aminoalkyl-Seitenkette gefunden (s. Tab. 4). Optimal ist offenbar

Tabelle 4. *Analgetische Wirkung von*

R	-N(CH ₃) ₂	-N(C ₂ H ₅) ₂	-NC ₅ H ₁₀	-N(C ₂ H ₄) ₂ O	-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
Analgesie Maus s.c. Morphin = 1	20	1000	100	2	0,2

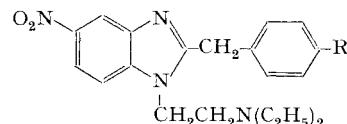
der β -Diäthylamino-äthyl-Rest. Verlängert man die Seitenkette oder ersetzt man die Diäthylamino-Gruppe durch andere basische Reste, so fällt die Wirkung sehr stark ab.

Die analgetische Wirksamkeit lässt sich auch durch Variation der Substituenten im Benzyl-Rest beeinflussen. Funktionen in ortho-Stellung führen zu Abschwächung oder Verlust der Wirkung, solche in meta-Stellung haben keinen bedeutenden Effekt; dagegen verursachen Alkoxy-, Alkyl- oder Mercapto-Gruppen in para-Stellung des Benzyl-Restes eine starke Erhöhung der analgetischen Aktivität (s. Tab. 5).

³⁾ Wir möchten den Herren Dres. F. GROSS und H. TURRIAN für die Überlassung dieser Resultate zur Veröffentlichung bestens danken. Sie haben über ihre Ergebnisse teilweise in *Experientia* 13, 401 (1957), bereits berichtet. Eine ausführliche Mitteilung ist andernorts geplant.

Bei den 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-alkoxybenzyl-5-nitro-benzimidazolen liegt das Wirkungsmaximum beim Äthoxy-Vertreter. Verlängerung oder Verkürzung des Alkoxy-Restes verursacht eine Abschwächung der Aktivität. In der Reihe der p-Alkylmercapto-Derivate ist der analgetische Effekt bei Methylmercapto, in der p-Alkylbenzyl-Reihe mit dem n-Propyl-Substituenten am intensivsten. In einer homologen Reihe zeigt also derjenige Substituent das beste Resultat, dessen molekulare Dimensionen am ehesten denjenigen der Äthoxygruppe entsprechen. Analoge Zusammenhänge sind auch bei entsprechenden Verbindungen ohne Nitrogruppe

Tabelle 5. *Analgetische Wirkung von*



R	-H	-OCH ₃	-OC ₂ H ₅	-OCH(CH ₃) ₂	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-O(CH ₂) ₃ CH ₃
Analgesie Maus <i>s.c.</i> Morphin = 1	2	100	1000	500	200	5
R	-H	-SCH ₃	-SC ₂ H ₅		-S(CH ₂) ₂ CH ₃	-S(CH ₂) ₃ CH ₃
Analgesie Maus <i>s.c.</i> Morphin = 1	2	50	30		2	0,25
R	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
Analgesie Maus <i>s.c.</i> Morphin = 1	2	10	20		50	1

gefunden worden¹⁾. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirkung der Analgetica aus der Benzimidazol-Reihe weitgehend von der Aminoalkylgruppe in 1-Stellung, vom Substituenten in para-Stellung des Benzyl-Restes sowie von der Nitrogruppe in 5-Stellung bestimmt wird. Das bisher wirksamste Derivat ist das 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-äthoxybenzyl-5-nitro-benzimidazol XXXVIII). Es besitzt im Tierversuch mindestens die tausendfache Wirkung von Morphin und ist damit bei weitem das wirksamste bis heute gefundene Analgeticum.

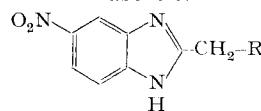
Experimenteller Teil⁴⁾

2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol (III) aus 2-Amino-5-nitro-anilin (I) und dem Iminoäther-hydrochlorid von Phenylessigsäure (II). Eine Lösung von 17,5 g Benzylcyanid (0,15 Mol) in 8,7 g Äthanol wird unter Röhren und Kühlen mit Eisswasser mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, 12 Std. bei Zimmertemp. stehengelassen und dann mit einer Suspension von 15,3 g 2-Amino-4-nitro-anilin (0,10 Mol) in 200 ml Dioxan verrührt. Die Reaktionsmischung wird 24 Std. bei 80–85° gerührt, danach 4 Std. unter Rückfluss gekocht und zum Schluss noch heiß mit Essigester-Salzsäure (ca. 3 N) deutlich sauer gestellt. Das dabei auskristallisierende Hydrochlorid des 2-Benzyl-5-nitro-benzimidazols wird durch Umkristallisieren aus verdünnter wässriger Salzsäure mit Zuhilfenahme von Tierkohle gereinigt. Durch Versetzen der heißen, salzauren wässerigen Lösung mit Ammoniak erhält man die freie Base, welche nach Umkristallisieren aus Dioxan-Ligroin bei 189° schmilzt (Ausbeute 65% d. Th.). UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17700$); $\lambda_{\text{max}} = 312 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12000$) (Fig. 3).

⁴⁾ Die angegebenen Smp. sind in einer Kapillare im Heizbad bestimmt und nicht korrigiert.

Auf ähnliche Weise können die folgenden, im Benzylrest substituierten 2-Arylalkyl-5(6)-nitro-benzimidazole hergestellt werden:

Tabelle 6.



R	Bruttoformel	Smp. °C
-C ₆ H ₄ -4'-Cl	C ₁₄ H ₁₀ N ₃ O ₂ Cl	169-171
-C ₆ H ₄ -2'-CH ₃	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	211-212
-C ₆ H ₃ -2',5'-(CH ₃) ₂	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	219-220
-C ₆ H ₄ -3'-CH ₃	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	166-167
-C ₆ H ₄ -4'-CH ₃	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	176-177
-C ₆ H ₄ -3'-OCH ₃	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	173-174
-C ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	163-164
-(α -Naphtyl)	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂	233-234

2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol (VII) aus 2-Amino-3-nitro-anilin (VI) und dem Iminoäther-hydrochlorid von p-Chlorphenylessigsäure (VII). 148 g p-Chlorbenzylcyanid werden in 750 ml Chloroform, die 57 ml Alkohol enthalten, gelöst. Die Lösung wird unter Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 14 Std. wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit einer Lösung von 40 g 2-Amino-3-nitro-anilin⁵⁾ in 1 l Dioxan vermischt. Die Reaktionslösung wird dann 30 Std. unter Rückfluss gekocht, auf Zimmertemp. abgekühlt und vom kristallisierten Produkt abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 500 ml Methanol aufgenommen und heiß mit 5 N Salzsäure stark sauer gestellt. Das auskristallisierte Hydrochlorid wird abgenutscht, in heissem Wasser suspendiert und die Suspension mit Ammoniak alkalisch gestellt. Das so ausgefällte 2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol wird in Chloroform aufgenommen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 49,5 g (52,8%). UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\text{max}} = 222 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21800$); $\lambda_{\text{min}} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 2100$); $\lambda_{\text{max}} = 320 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7900$).

1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol (IV) und 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-6-nitro-benzimidazol (V) aus 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol (III). Zu 254 g 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol, gelöst in 31 abs. Dioxan, wird bei 60° unter Rühren eine möglichst konzentrierte Lösung von 68 g Natriummäthylat in Äthanol getropft. Nach beendeter Zugabe wird das in feinen gelben Nadeln kristallisierende Natriumsalz des 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazols abgenutscht und im Vakuum bei 60° getrocknet. Ausbeute: 254 g (92%).

Zu 27,6 g dieses Natriumsalzes, suspendiert in 600 ml abs. Dioxan, werden bei 60° 13,5 g β -Diäthylamino-äthylchlorid zugetropft. Es wird 1 Std. bei 60° gerührt, vom gebildeten Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das so erhaltene Gemisch von 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-6-nitro-benzimidazol (V) und 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol (IV) wird wie folgt in die beiden Isomeren getrennt: Zweimalige Kristallisation aus Äther gibt zunächst reine Base A [1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-6-nitro-benzimidazol (V)] vom Smp. 96-97° (Hydrochlorid Smp. 235-236°) in einer Ausbeute von 33%. UV.-Absorptionspektren s. Fig. 1. Die Mutterlauge wird eingedampft und in Äthanol mit der berechneten Menge äthanolischer Salzsäure versetzt. Das ausgeschiedene Hydrochlorid gibt nach wiederholtem Umlösen aus Wasser 21% d. Th. eines Hydrochlorids vom Smp. 199-201°. Die daraus erhältliche Base B [1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol (IV)] schmilzt bei 87-89°. UV.-Spektrum s. Fig. 1.

Durch geeignete Wahl des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur bei der Kondensation lässt sich das Verhältnis der erhaltenen Isomeren steuern. Das Verhältnis kann durch Auswertung der Extinktionen der Absorptionsmaxima bei 240 m μ und 310 m μ ermittelt werden.

⁵⁾ G. M. VAN DER WANT, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 67, 45 (1948).

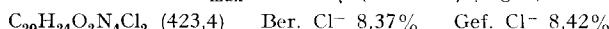
Der Quotient $\epsilon_{\lambda 240 \text{ m}\mu}/\epsilon_{\lambda 310 \text{ m}\mu}$ beträgt beim 6-Nitro-Isomeren 1,47 und beim 5-Nitro-Derivat 2,74; der Wert für Gemische liegt entsprechend dazwischen. In Tab. 7 sind die Resultate einiger Versuche bei Variation von Lösungsmittel und Temperatur zusammengestellt.

Tabelle 7. Zusammensetzung des Gemisches von 5-Nitro-Derivat IV und 6-Nitro-Derivat V in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen

Lösungsmittel	Temp. °C	IV in %	V in %
Äthanol-Wasser-(1:4)	60	50	50
Äthanol	60	50	50
Dioxan	25	19	81
Dioxan	60	25	75
Dioxan	100	26	74
Tetrachlorkohlenstoff	60	65	35
Benzol	60	51	49

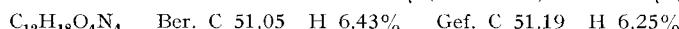
1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-p-chlorbenzyl-4-nitro-benzimidazol (IX) aus 2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol (VIII). Die Lösung von 40,2 g 2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol in 580 ml Dioxan wird mit 5,8 g fein gepulvertem Natriumamid versetzt. Unter Röhren bei 60° werden zur Reaktionsmischung 20 g Diäthylamino-äthylchlorid, gelöst in 200 ml Dioxan, während 1 Std. getropft, dann wird 3 Std. bei 60° weitergerührt. Die trübe, grünlichgelbe Reaktionslösung wird mit Hilfe von Norit filtriert und im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 2 N Natronlauge gewaschen. Die ätherische Lösung wird mit kleinen Portionen 0,5 N Salzsäure ausgezogen und die kombinierten Extrakte werden für 20 Std. bei 5° stehengelassen. Das kristallisierte Hydrochlorid wird abfiltriert und wiegt 12 g. Die daraus gewonnene freie Base, aus Äther-Pentan kristallisiert, schmilzt bei 77–78°.

Das aus der kristallisierten Base hergestellte Hydrochlorid schmilzt bei 185°. Ausbeute: 8 g (13,5%). UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\text{max}} = 320 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5500$) (Fig. 2).



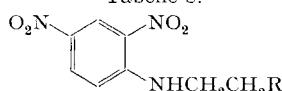
Die das andere Isomere enthaltende Mutterlauge wurde nicht weiter bearbeitet.

N-(β-Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII). Zu 405 g 2,4-Dinitrochlorbenzol (X1) (2,0 Mol) in 1,25 l Alkohol werden bei 70° unter Röhren 260 g β-Diäthylamino-äthylamin (2,2 Mol) getropft, wobei die exotherme Reaktion durch die Geschwindigkeit des Zutropfens unter Kontrolle gehalten wird. Danach wird noch 4 Std. gekocht, auf 70° abgekühlt und 200 ml 15 N Ammoniak zulaufen gelassen. Nach dem Abkühlen wird abgenutscht und mit Alkohol und Wasser gewaschen. Erhalten werden 518 g gelbes, kristallisiertes N-(β-Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII), das nach Umlösen aus Alkohol bei 94–95° schmilzt (HIPPCHEN⁶) fand Smp. 94°. Das UV.-Spektrum in Alkohol weist Maxima bei 351 m μ ($\epsilon = 15100$) und 260 m μ ($\epsilon = 7200$) auf.



Auf ähnliche Weise können die folgenden 2,4-Dinitroanilin-Derivate hergestellt werden:

Tabelle 8.



R	Bruttoformel	Smp. Base °C	Smp. Hydrochl. °C
-N(CH ₃) ₂	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₄	—	223–224
-NC ₅ H ₁₀	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄	103–105	—
-N(C ₂ H ₄) ₂ O	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₅	111–112	205–208
-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O ₄	174–175	—
-N(C ₂ H ₄) ₂ NCH ₃	C ₁₃ H ₁₈ N ₅ O ₄	120–121	234–236

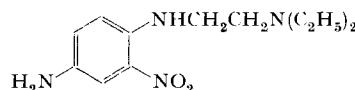
2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin (XIV) aus N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII). In die Suspension von 350 g N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII) (1,24 Mol) in 2,5 l Alkohol und 680 ml 15 N Ammoniak werden bei 40–50° innert 2–4 Std. ca. 170 g H₂S eingeleitet (exotherme Reaktion). XIII geht dabei in Lösung und es entsteht ein intensiv braun gefärbtes, mit H₂S gesättigtes Reaktionsgemisch, das durch UV.-Spektroskopie auf vollständige Umsetzung geprüft werden kann. Der Alkohol wird hierauf abdestilliert (das dabei abgehende überschüssige H₂S in einen gut funktionierenden Abzug leiten!). Zum Rückstand werden 300 ml 5 N HCl getropft (dabei wird weiteres H₂S frei!). Die saure Lösung wird durch Filtration vom ausgeschiedenen Schwefel befreit und durch Zugabe von 15 N Ammoniak auf pH 5–6 gestellt. Man lässt bei 0° auskristallisieren, nutscht die Kristalle ab und wäscht sie mit eiskaltem Wasser. Erhalten werden 195–235 g (55–66% rohes, braun gefärbtes 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin-monohydrochlorid vom Smp. 211–213°.

170 g rohes Hydrochlorid werden in Chloroform und überschüssiger Ammoniak-Lösung aufgenommen, die abgetrennten Chloroform-Extrakte mit gesättigter Soda-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus wenig Benzol kristallisiert. Erhalten werden 104 g rotes 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin (XIV), das nach Umlösen aus Benzol bei 64–65° schmilzt. UV.-Spektrum in Alkohol: Maxima bei 410 m μ (ϵ = 11200) und 277 m μ (ϵ = 8100).

C₁₂H₂₀O₂N₄ (252,31) Ber. N 22,21% Gef. N 21,98%

Das durch Lösen in Alkohol und Zugabe von einem Äquivalent HCl in Alkohol erhältliche reine Hydrochlorid ist orange gefärbt und schmilzt bei 213–215°.

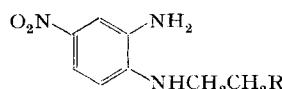
HIPPCHEN⁶⁾ hat ebenfalls die partielle Reduktion von N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII) beschrieben. Bei Verwendung von NaHS und SnCl₂ als Reduktionsmittel erhielt er zwei Produkte, nämlich eine kristalline, rotbraune Base vom Smp. 65–68° (Hydrochlorid Smp. 215°) und eine nicht gereinigte rotbraune, ölige «Base A». Ohne Begründung postulierte er für die kristalline Base die Struktur LXXX:



und für die ölige Base die Formel XIV. HIPPCHEN's kristalline Base vom Smp. 65–68° ist sehr wahrscheinlich mit der von uns isolierten Verbindung vom Smp. 64–65° identisch. Da sie in ausgezeichneter Ausbeute in 5-Nitrobenzimidazol-Derivate überführbar ist, muss es sich dabei um 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin (XIV) und nicht um die isomere Verbindung LXXX handeln. Da HIPPCHEN die «Base A» in schlechter Ausbeute in ein Nitroflavin-Derivat überführen konnte, musste er damit ein Gemisch von XIV mit anderen Reduktionsprodukten in Händen gehabt haben.

Auf ähnliche Weise können die folgenden Nitro-diamine hergestellt werden:

Tabelle 9.



R	Bruttoformel	Smp. Base °C	Smp. Hydrochl. °C
-N(CH ₃) ₂	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₂	87–88	217–219
-NC ₅ H ₁₀	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O ₂	106–108	220–222
-N(C ₂ H ₄) ₂ O	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₃	144–145	225–227
-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	—	199–200
-N(C ₂ H ₄) ₂ NCH ₃	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	148–151	180–185

⁶⁾ Loc. cit.

1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol (IV) aus 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin (XIV) und Phenylessigsäure-iminoäther-hydrochlorid (II). 23,5 g Benzylcyanid (0,2 Mol) werden in 160 ml Chloroform und 11,5 ml Alkohol (0,2 Mol) bei $< 0^\circ$ mit trockenem Salzsäuregas gesättigt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Chloroform und überschüssige Salzsäure werden im Vakuum abgesaugt und das verbleibende Phenylessigsäure-iminoäther-hydrochlorid mit 28,8 g 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin-hydrochlorid (XIV) (0,1 Mol) und 250 ml Eisessig bei 45° während 16 Std. gerührt. Nach Zugabe von 40 ml 2N HCl wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wässriger Salzsäure aufgenommen, diese mit Chloroform ausgezogen, dann mit wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt und wieder mit Chloroform extrahiert. Der letztere Chloroform-Extrakt gibt nach Waschen mit Soda-Lösung, Trocknen über Magnesiumsulfat, Eindampfen und Kristallisieren des Rückstandes aus Äther 32 g 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol (91%) in beigen Kristallen vom Smp. 87 – 89° . UV.-Spektrum: in Alkohol Maxima bei $310 \mu\mu$ ($\epsilon = 10200$) und $242 \mu\mu$ ($\epsilon = 27900$); in 0,1N HCl Maxima bei $286 \mu\mu$ ($\epsilon = 11800$) und $233 \mu\mu$ ($\epsilon = 30800$) (s. Fig. 1).

$C_{20}H_{24}O_2N_4$ (352,42) Ber. C 68,16 H 6,86 N 15,90% Gef. C 68,22 H 6,79 N 16,15%

Das durch Lösen der Base in Alkohol und Zugabe der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure erhältliche Hydrochlorid schmilzt bei 199 – 201° .

1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazol ist in allen Eigenschaften identisch mit der Base B aus der Alkylierung von 2-Benzyl-5-nitro-benzimidazol mit β -Chloräthyl-diäthylamin.

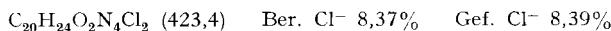
2,6-Dinitro-N-(β -diäthylamino-äthyl)-anilin (XVI) aus 2,6-Dinitrochlorbenzol (XV) und β -Diäthylamino-äthylamin (XII). 20,3 g 2,6-Dinitrochlorbenzol⁷⁾ werden in 100 ml Alkohol gelöst und unter Röhren tropfenweise mit 12 g Diäthylamino-äthylamin, gelöst in 10 ml Äthanol, versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 1 Std. unter Rückfluss gekocht und danach im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in verdünnter Salzsäure aufgenommen, die Lösung filtriert, mit Äther gewaschen und dann mit Ammoniak alkalisch gestellt. Die ausgefälltte Base wird in Äther aufgenommen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Aus Benzol umkristallisiert schmilzt sie bei 87° . Ausbeute: 83%.

2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-3-nitro-anilin (XVII) aus 2,6-Dinitro-N-(β -diäthylamino-äthyl)-anilin (XVI). 10 g 2,6-Dinitro-N-(β -diäthylamino-äthyl)-anilin werden in 200 ml Alkohol gelöst, die Lösung mit 10 ml konz. Ammoniak versetzt und dann unter Röhren in das Reaktionsgemisch Schwefelwasserstoff eingeleitet. Bei schwachem Schwefelwasserstoffstrom wird das rot gewordene Reaktionsgemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht und danach 14 Std. bei Zimmertemp. stehengelassen. Mit Hilfe von wenig Norit und Hyflo wird der Schwefel durch Filtration entfernt und das Filtrat im Vakuum weitgehend eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml 2N Salzsäure aufgenommen, die Lösung vom Schwefel durch Filtration befreit und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Die ausgefälltte Base wird in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in wenig heissem Alkohol aufgenommen und durch Abkühlen zur Kristallisation gebracht. Ausbeute an kristallisierter Base: 5,5 g (61,5%). Smp. 75 – 77° . Das Hydrochlorid schmilzt bei 118 – 120° .

1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-chlorbenzyl-7-nitro-benzimidazol (X) aus 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-3-nitro-anilin (XVII) und dem Iminoäther-hydrochlorid von p-Chlorphenylessigsäure (VII). Die Lösung von 15,7 g p-Chlorbenzylcyanid in 80 ml Chloroform wird mit 5,95 ml Alkohol versetzt und unter Kühlen mit trockenem Salzsäuregas gesättigt. Nach 14 Std. wird diese Lösung im Vakuum eingedampft und mit einer Lösung von 29 g 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-3-nitro-anilin in 500 ml Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Std. bei 40° gerührt und danach im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit verdünntem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird mit 2N Salzsäure ausgezogen, die Base aus der salzsauren Lösung durch Ammoniak freigesetzt und in Äther aufgenommen. Nun wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure behandelt und das Hydrochlorid von X durch

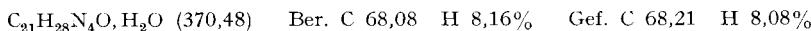
⁷⁾ Org. Synth. 32, 23 (1952).

Versetzen mit Äther zur Kristallisation gebracht. Das Hydrochlorid schmilzt bei 170–171°. Ausbeute: 85%. UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\text{max}} = 320 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5800$) (Fig. 2).



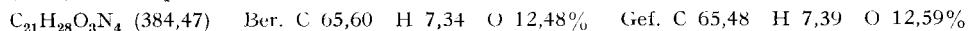
Das Hydrochlorid von X zeigt mit dem Hydrochlorid des 4-Nitro-Derivates IX bei der Mischprobe eine starke Depression. Die daraus bereitete Base konnte auch nach Impfen mit IX nicht zur Kristallisation gebracht werden.

1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-methoxybenzyl-5-amino-benzimidazol (LXVI) aus 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-methoxybenzyl-5-nitro-benzimidazol (XXXVI). 8 g 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-methoxybenzyl-5-nitro-benzimidazol-hydrochlorid in 120 ml 70-proz. Alkohol werden in Gegenwart von 0,4 g Palladium-Kohle (10-proz.) bis zur Aufnahme von 1,28 l Wasserstoff hydriert. Nach dem Filtrieren wird 5 ml konz. Ammoniak zugegeben und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, diese Lösung mit verdünnter Ammoniak-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert aus feuchtem Äther-Petroläther 7 g 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-methoxybenzyl-5-amino-benzimidazol (LXVI) als Hydrat vom Smp. 86–89°.



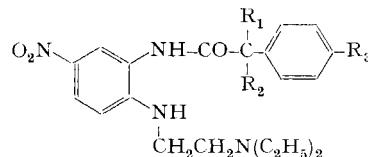
Das Trihydrochlorid schmilzt bei 245–248°.

1-(β -Diäthylamino-äthylamino)-2-(α -phenyl-propionylamino)-4-nitro-benzol (XIX). Zu 12,6 g 2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin (XIV) in 50 ml abs. Dioxan werden unter Rühren bei 25° 8,5 g α -Phenylpropionylchlorid in 30 ml Dioxan getropft. Dann wird 6 Std. bei 80° gerührt, im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 2 N Salzsäure aufgenommen und mit Essigester ausgezogen. Die saure wässrige Lösung wird mit wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt, das ausgeschiedene Öl in Essigester aufgenommen und der mit Soda-Lösung gewaschene und über MgSO_4 getrocknete Essigesterzug eingedampft. Der Rückstand gibt aus Essigester-Petroläther 14 g 1-(β -Diäthylamino-äthylamino)-2-(α -phenyl-propionylamino)-4-nitro-benzol (XIX) vom Smp. 131–132°.



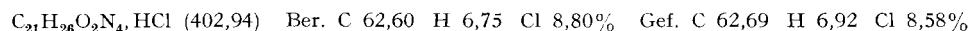
Die auf ähnliche Weise hergestellten analogen Verbindungen sind in Tab. 10 aufgeführt.

Tabelle 10.



R_1	R_2	R_3	Bruttoformel	Smp. Base °C	Smp. Hydrochl. °C
-H	- C_2H_5	-H	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	152–154	175–177
- CH_3	- CH_3	-H	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	136–137	–
-H	- CH_3	- OCH_3	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$	137–139	–

1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2- α -phenyläthyl-5-nitro-benzimidazol (XX) aus 1-(β -Diäthylamino-äthylamino)-2-(α -phenyl-propionylamino)-4-nitro-benzol (XIX). 10 g 1-(β -Diäthylamino-äthylamino)-2-(α -phenyl-propionylamino)-4-nitro-benzol (XIX) werden unter Stickstoff 150 Min. auf 165–180° unter Entfernung des sich bildenden Wassers erhitzt. Die auf 80° abgekühlte Schmelze wird in 30 ml Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge Salzsäure in Essigester versetzt. Die sich abscheidenden 10 g Hydrochlorid von 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2- α -phenyläthyl-5-nitro-benzimidazol (XX) schmelzen nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 252–255° (unter Zers.).



Beim Ringschluss zu dem in Tab. 2 angegebenen Benzimidazol-Derivat LXXI muss auf 210–215° erhitzt werden.

Die analytischen Daten stammen aus unseren mikroanalytischen Laboratorien (Dres. H. GYSEL und W. PADOWETZ) und die UV.-Absorptionsspektren aus dem physikalisch-chemischen Laboratorium (Dres. R. ROMETSCH und H. HÜRZELER). Allen diesen Herren danken wir für ihre bereitwillige Hilfe.

SUMMARY

The synthesis of a series of 1-aminoalkyl-2-benzyl-nitro-benzimidazoles is described. Many of the 5-nitro-benzimidazoles prepared show strong analgesic activity. 1-(β -Diethylamino-ethyl)-2-(p-ethoxy-benzyl)-5-nitro-benzimidazole (XXXVIII) is 1000 times as potent as morphine and therefore the most active analgesic known until now.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

133. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen. IV¹⁾

Die Kondensation von o-Phenyldiamin mit α -Aryl- und γ -Aryl-acetessigester

von A. ROSSI, A. HUNGER, J. KEBRLE und K. HOFFMANN

(15. IV. 60)

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Benzimidazol-Gebiet interessierten wir uns für die Synthese von 1-Phenyl-1-[benzimidazolyl-(2)]-aceton (IIIa), von 3-Phenyl-1-[benzimidazolyl-(2)]-aceton (IIIb) und homologen Verbindungen. Solche Ketone schienen nach SEXTON²⁾ durch Kondensation von o-Phenyldiamin (I) mit geeignet substituierten β -Ketoestern (IIa bzw. IIb) zugänglich zu sein. Die Umsetzung von Acetessigester mit o-Phenyldiamin liefert nach diesem Autor ein Gemisch von 2-Acetonylbenzimidazol (IV) und 4,7-Dihydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepinon-(7) (V). Bei Verwendung von α -Phenylacetessigester (IIa) oder γ -Phenylacetessigester (IIb) kamen wir jedoch nicht zu den gewünschten Benzimidazolyl-(2)-aceton-Derivaten IIIa und IIIb.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Produkte, die bei der Kondensation von o-Phenyldiamin mit den Acetessigestern IIa und IIb entstehen. Die Reaktion mit Acetessigester selbst und vor allem diejenige mit cyclischen β -Ketoestern wird in einer späteren Veröffentlichung diskutiert werden.

A. Kondensation von α -Aryl- β -ketooestern mit o-Phenyldiaminen. — Erhitzt man nach den Angaben von SEXTON²⁾ äquivalente Mengen von o-Phenyldiamin (I) mit α -Phenylacetessigester (IIa) in Xylool unter azeotroper Destillation des sich bildenden Wassers und Alkohols, so lässt sich aus dem Reaktionsgemisch durch direkte Kristallisation in 52-proz. Ausbeute nur eine Verbindung A der Formel $C_{16}H_{14}ON_2$ isolieren. Auf Grund der erwähnten Untersuchung sollte es sich dabei

¹⁾ 3. Mitt.: A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, Helv. 43, ... (1960).

²⁾ W. A. SEXTON, J. chem. Soc. 1942, 303.