

3. Dilute solutions of peroxidase are relatively sensitive to X-rays; an excess of enzyme is required for dosimetry purposes.

4. The peroxidatic activity of some protohemin compounds towards o-dianisidine has been examined. On irradiation as well as on addition of  $H_2O_2$  the decrease in activity follows a similar sequence.

5. Addition of catalase to the system does not inhibit oxidation of o-dianisidine caused by X-rays or by  $H_2O_2$  generated enzymatically.

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern  
RÖNTGEN-Institut der Universität Bern

---

## 212. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen VI<sup>1)</sup>

### Synthese von Phenyl-[1-aminoalkyl-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure-estern und -amiden

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

(19. VIII. 60)

In der 2. Mitt. dieser Reihe<sup>2)</sup> ist über die Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzylbenzimidazolen berichtet worden. Die 3. Arbeit<sup>3)</sup> hat die Darstellung ähnlicher Verbindungen zum Inhalt, welche im Benzimidazolkern zusätzlich durch eine Nitrogruppe substituiert sind. Einige der hergestellten Derivate zeichnen sich durch sehr starke analgetische Wirkung aus. Da sie im Gegensatz zu den bekannten synthetischen schmerzstillenden Präparaten, wie Pethidin und Methadon<sup>4)</sup>, keine Ester-, Amid- oder Alkylketon-Gruppierung enthalten, stellt sich die Frage, ob durch Einführung solcher Reste eine weitere Steigerung der Wirksamkeit erzielt werden kann.

Nachfolgend wird die Synthese von Phenyl-benzimidazolyl-(2)-essigsäure-estern und -amiden beschrieben, die in 1-Stellung des Benzimidazolringes eine Aminoalkylgruppe besitzen. Wiederum stehen dafür zwei Wege offen: Einerseits können Phenyl-benzimidazolyl-(2)-essigsäure-ester und -amide an einem der Stickstoffe des Benzimidazolringes durch eine Aminoalkylgruppe substituiert werden. Andererseits führt der Ringschluss von o-Aminoalkylamino-anilinen mit geeigneten Phenylmalonsäure-Derivaten zu den gewünschten Produkten.

Das für den ersten Weg benötigte Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetamid (IV) ist durch Kondensation von o-Phenyldiamin (I) mit Phenylcyanessigsäure-äthylester (II) bei 200° zum Nitril III, gefolgt von Hydrolyse in Schwefelsäure, zugänglich. Den Ester VIII erhält man aus dem Iminoäther-hydrochlorid von Phenylmalonsäure-monoäthylester und o-Phenyldiamin. Mit Natriumamid lässt sich aus dem Amid IV ein Natriumsalz bereiten, welches sich mit Chloräthyl-diäthyl-amin zu

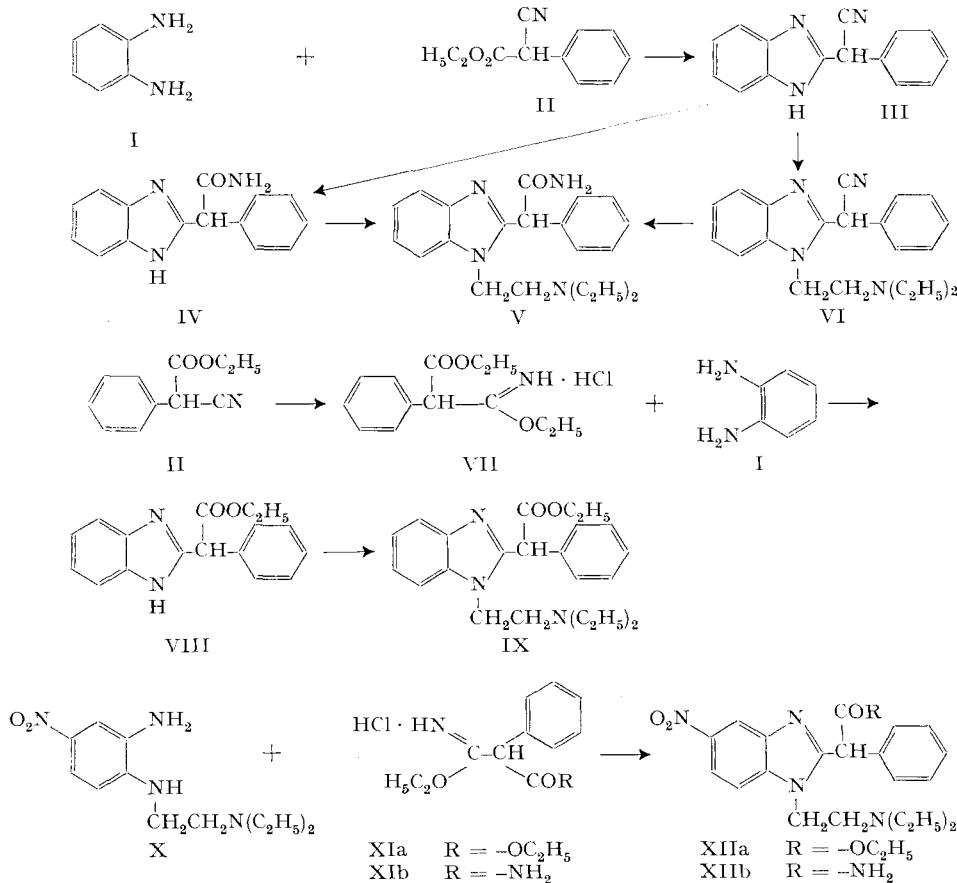
<sup>1)</sup> 5. Mitt. dieser Reihe s. A. Rossi, A. HUNGER, J. KEBRLE & K. HOFFMANN, Helv. 43, 1298 (1960).

<sup>2)</sup> A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, Helv. 43, 800 (1960).

<sup>3)</sup> A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, Helv. 43, 1032 (1960).

<sup>4)</sup> Vgl. z. B. N. B. EDDY, Chemistry & Ind. 1959, 1462.

Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-essigsäureamid (V) umsetzen lässt. Dass dabei Alkylierung am Benzimidazol-Stickstoff und nicht am Methinkohlenstoff oder am Amid-Stickstoff stattfindet, wird durch die typische Verschiebung der Absorptionsmaxima des Benzimidazolringes von 281, 275 und 246 m $\mu$  nach 285, 278 und 256 m $\mu$  angezeigt. Der Beweis für die Struktur V wird durch Synthese



dieser Verbindung auf anderem Weg erbracht, nämlich durch Hydrolyse des Nitrils VI, welches seinerseits durch Alkylierung von Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetonitril (III) erhältlich ist. Die Struktur des Nitrils VI geht aus dem Fehlen der Benzimidazol-NH-Bande zwischen 2,90 und 3,0  $\mu$  hervor. – Ganz analog führt die Alkylierung des Natriumsalzes des Esters VIII zur Substitution in 1-Stellung des Benzimidazolringes.

Der zweite Weg ist besonders für die Herstellung von Derivaten mit einer Nitrogruppe in 5-Stellung des Benzimidazolrings geeignet, da auf diese Weise keine Isomerengemische entstehen können. 2-Diäthylaminoäthylamino-5-nitro-anilin (X) reagiert mit den Iminoäther-hydrochloriden von Phenylmalonsäure-monoäthylester und Phenylmalonsäure-monoamid direkt zu den Benzimidazonen XIIa und XIIb.

Die nach diesen Methoden synthetisierten Derivate sind zusammen mit den Ergebnissen der Prüfung auf analgetische Wirkung in Tab. 1 zusammengestellt<sup>5).</sup> Auffallend ist wiederum die Steigerung der Wirksamkeit, einerseits durch eine Nitrogruppe in 5-Stellung des Benzimidazolringes, andererseits durch Einführung von Alkoxy-Substituenten in p-Stellung des Phenylrestes. Eine Wirkungsverstärkung gegenüber den entsprechenden Derivaten ohne Amid- oder Ester-Gruppierung ist nicht erreicht worden.

Tabelle 1



Verbindung	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Bruttoformel <sup>a)</sup>	Smp. Base °C	Smp. Hydrochl. °C	Analget. Wirkg. Morphium = 1 <sup>b)</sup>
IX	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	-	218-223	Ø
XIIa	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-NO <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	-	192-194	0,1
XIII	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-H	-H	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>4</sub>	171-173	144-145 <sup>c)</sup>	Ø
V	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-H	-H	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ON <sub>4</sub>	136-137	155-160	0,05
XIV	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-4'-Cl	-H	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>4</sub> Cl	189-190	174-175	0,1
XV	-CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-4'-Cl	-H	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>4</sub> Cl	142-144	108-120	Ø
XVI	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-4'-OCH <sub>3</sub>	-H	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	162-163	226-227	0,2
XVII	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	137-138	234-235	10
XIIb	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-H	-NO <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	135-137	105-115/ 140-160 <sup>d)</sup>	2,5
XVIII	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-4'-Cl	-NO <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub> Cl	161-163	150-155	3
XIX	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CONH <sub>2</sub>	-4'-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-NO <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	125-126	243-244	200
VI	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-CN	-H	-H	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub>	107-108	193-195	Ø

<sup>a)</sup> Für die aufgeführten Verbindungen liegen stimmende Elementaranalysen der Base oder des Hydrochlorids vor. Auf die Angabe der Analysen wird verzichtet und es werden nur die bestätigten Bruttoformeln aufgeführt.

<sup>b)</sup> Analgetische Wirkung am Mäuseschwanz nach subcutaner Applikation, vgl. F. GROSS, Helv. physiol. pharmacol. Acta 5, C31 (1947). Die Vergleichssubstanz Morphium zeigt diesen Effekt bei 5 mg/kg s.c.

<sup>c)</sup> Smp. des Oxalates.

<sup>d)</sup> Doppel-Smp.

### Experimenteller Teil<sup>6)</sup>

**Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetonitril (III) aus o-Phenyldiamin (I) und Phenylcyanessigsäure-äthylester (II):** In einem 2-l-Kolben mit absteigendem Kühler wird ein Gemisch von 108 g o-Phenyldiamin (I) (1,0 Mol) und 190 g Phenylcyanessigsäure-äthylester (II) (1,0 Mol) 45 min mit einem auf 200° erwärmen Ölbad erhitzt. Dabei destillieren Alkohol und Wasser ab. Die noch heiße

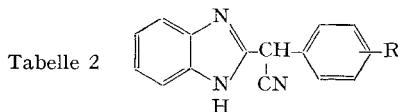
<sup>5)</sup> Den Herren Dres. F. GROSS und H. TURRIAN möchten wir für die Überlassung ihrer Ergebnisse bestens danken. Sie haben über ihre Untersuchungen separat berichtet in Experientia 13, 401 (1957). Eine ausführlichere Arbeit ist in Vorbereitung.

<sup>6)</sup> Die Smp. sind in der Kapillare in einem Heizbad bestimmt und nicht korrigiert.

Schmelze wird mit 200 ml Äthylenglykol-monoäthyläther versetzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und der erhaltene Kristallbrei weiter mit 500 ml Äther verdünnt. Dann wird abgenutscht und mit kaltem Alkohol und Äther gewaschen. Erhalten werden 160 g Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetonitril (III) (69% d. Th.), das nach Umkristallisieren aus Äthylenglykol-monoäthyläther bei 202–204° schmilzt.

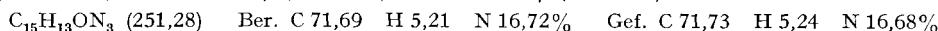


Die nach der gleichen Methode hergestellten, im Phenylkern substituierten Nitrile sind in Tab. 2 zusammengestellt.

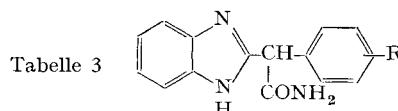


R	Bruttoformel	Smp. °C
-4-Cl	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> Cl	204–207
-3-OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub>	137–139
-4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub>	185–187
-4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>3</sub>	163–164

*Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetamid (IV) aus dem Nitril III:* 120 g Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetonitril (III) werden langsam unter Röhren bei maximal 30° in 360 ml konz. Schwefelsäure eingebracht. Das Reaktionsgemisch wird dann weitere 16 Std. bei 25° gerührt und anschliessend in ein Gemisch von 1,2 l konz. Ammoniak und 800 g Eis eingerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Erhalten werden 127 g Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetamid (IV) vom Smp. 214–216°, das nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol-Äther bei 218–219° schmilzt. UV.-Spektrum in Alkohol:  $\lambda_{\text{max}} = 281 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10300$ ),  $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 9400$ ),  $\lambda_{\text{max}} = 246 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7100$ ).



Die nach dem gleichen Verfahren hergestellten, im Phenylrest substituierten Amide finden sich in Tab. 3.



R	Bruttoformel	Smp. °C
-4-Cl	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>3</sub> Cl	225–226
-3-OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	146–148
-4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	222–223
-4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	184–186

*Phenyl-[1-(β-diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-acetamid (V) aus Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetamid (IV) und β-Chloräthyldiäthylamin:* 50 g Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetamid (IV) (0,2 Mol) und 9,0 g gepulvertes Natriumamid (0,23 Mol) werden in 800 ml abs. Dioxan aufgeschlammmt und 2 Std. unter Röhren am Rückflusskühler gekocht. Dann werden bei 25° 30 g β-Chloräthyldiäthylamin (0,22 Mol) zugetropft; es wird 16 Std. bei der gleichen Temperatur gerührt und dann noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wird abgenutscht, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der verbleibende Rückstand in 200 ml 2N HCl aufgenommen und mit 200 ml Äther ausgezogen. Die saure wässrige Lösung wird mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt, dreimal mit 200 ml Chloroform ausgezogen, und der mit ges. Sodalösung gewaschene Chloroformextrakt eingedampft. Der Rückstand gibt aus Äther 48 g Phenyl-[1-(β-diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-acetamid (V) vom Smp. 132–136° (69%). Eine aus Aceton-Äther um-

kristallisierte Probe schmilzt bei 136–137°. UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol:  $\lambda_{\max} = 285 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8000$ ),  $\lambda_{\max} = 278 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8000$ ),  $\lambda_{\max} = 256 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8000$ ).

$C_{21}H_{26}ON_4$  (350,45) Ber. C 71,97 H 7,48 N 15,99% Gef. C 71,78 H 7,15 N 16,03%

V-Hydrochlorid: Smp. 155–160°.

*Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-acetonitril (VI) aus Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetonitril (III) und  $\beta$ -Chloräthyl-diäthylamin:* 116,5 g Phenyl-benzimidazolyl-(2)-acetonitril (III) (0,5 Mol) und 24 g Natriumamid (0,6 Mol) werden in 1 l abs. Dioxan solange unter Rückfluss gekocht, bis sich kein Ammoniak mehr entwickelt. Dann lässt man 81 g  $\beta$ -Chloräthyl-diäthyl-amin (0,6 Mol) bei 60° zutropfen und röhrt weitere 14 Std. bei 60°. Durch Zutropfen von Eisessig werden  $\text{NaNH}_2$ -Reste zerstört. Es wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen, zweimal mit Äther ausgezogen und die saure wässrige Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Die ausgeschiedene Base wird in Chloroform aufgenommen und die wässrige Schicht zweimal mit Chloroform nachextrahiert. Die mit Sodalösung gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gibt aus Äther 20 g Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-acetonitril (VI) in farblosen Kristallen vom Smp. 107–108°, der sich nach Umlösen aus Methanol-Äther nicht mehr verändert. UV.-Spektrum in Alkohol:  $\lambda_{\max} = 285 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8000$ ),  $\lambda_{\max} = 277 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8500$ ),  $\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 9200$ ); IR.-Spektrum in Methylchlorid: Nitrilbande bei 4,48  $\mu$ , keine NH-Bande zwischen 2,5 und 3,0  $\mu$ .

$C_{21}H_{24}N_4$  (332,43) Ber. C 75,87 H 7,28% Gef. C 76,00 H 7,39%

V I-Hydrochlorid: Smp. 193–195°.

*Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-acetamid (V) aus dem Nitril VI:* 1,0 g Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-acetonitril (VI) werden in 5 ml konz. Schwefelsäure 40 Std. bei 25° stehengelassen, dann wird mit Eisessig verdünnt und bei 0° in überschüssige wässrige Ammoniaklösung gegossen. Die ausgeschiedene Base wird in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung nach Waschen mit Sodalösung und Trocknen über Magnesiumsulfat eingedampft. Der Rückstand gibt aus Äther 0,8 g farbloses Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-acetamid (V) vom Smp. 136–137°. Misch-Smp. mit V aus IV ohne Depression; die IR.-Spektren weisen keine Unterschiede auf.

*Phenyl-benzimidazolyl-(2)-essigsäureäthylester (VIII) aus Phenyl-cyanessigsäure-äthylester (II) und o-Phenyldiamin (I):* 18,9 g Phenyl-cyanessigsäure-äthylester (II) (0,1 Mol) werden in 100 ml Chloroform und 5,8 ml abs. Alkohol (0,1 Mol) bei < 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und dann 14 Std. bei 20–25° stehengelassen. Dann wird im Vakuum bei einer Badtemperatur von 25° eingedampft und das verbleibende Iminoäther-hydrochlorid in 100 ml Chloroform mit 9,7 g o-Phenyldiamin (0,09 Mol) 2 Std. bei Raumtemperatur und anschliessend 2 Std. bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 0° in 100 ml 2N HCl aufgenommen. Diese Lösung wird zweimal mit 100 ml Äther extrahiert, dann bei 0° mit gesättigter Sodalösung alkalisch gestellt und dreimal mit Chloroform ausgezogen. Die mit Sodalösung gewaschene und über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge geben nach Eindampfen und Kristallisierung aus Aceton-Äther 16 g Phenyl-benzimidazolyl-(2)-essigsäureäthylester (VIII) (63%) vom Smp. 162–163°. UV.-Spektrum in Alkohol:  $\lambda_{\max} = 283 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10200$ ),  $\lambda_{\max} = 275 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 9500$ ),  $\lambda_{\max} = 246 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7600$ ); IR.-Spektrum: NH-Bande bei 2,95  $\mu$  und Esterbande bei 5,80  $\mu$ .

$C_{17}H_{16}O_2N_2$  (280,31) Ber. C 72,84 H 5,75 O 11,42% Gef. C 72,71 H 5,75 O 11,73%

*Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure-äthylester (IX) aus Phenyl-benzimidazolyl-(2)-essigsäure-äthylester (VIII) und  $\beta$ -Chloräthyl-diäthyl-amin:* 7,0 g Phenyl-benzimidazolyl-(2)-essigsäure-äthylester (VIII) (0,025 Mol) in 50 ml abs. Dioxan werden mit 1,3 g Natriumhydrid (0,054 Mol) versetzt. Zu dieser Lösung werden unter Röhren bei 60° 4,05 g  $\beta$ -Chloräthyl-diäthyl-amin (0,03 Mol) getropft. Dann wird weitere 12 Std. bei 60° gerührt, durch Filtration von anorganischen Salzen befreit und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 0° in 2N HCl aufgenommen, mit Äther extrahiert, die saure wässrige Lösung mit Hydrogencarbonat alkalisch gestellt und mehrmals mit Äther ausgezogen. Aus den basischen Ätherauszügen erhält man nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen 8,4 g Rohprodukt, die durch Lösen in Aceton und Zugabe der berechneten Menge methanolische Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt werden. Erhalten werden nach Umkristallisation aus Chloroform-Alkohol-Aceton

2,75 g Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure-äthylester-hydrochlorid (Hydrochlorid von IX) vom Smp. 218–223°. UV.-Spektrum der Rohbase in Alkohol:  $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 6600$ ),  $\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7050$ ),  $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7950$ ); IR.-Spektrum der Rohbase: keine NH-Bande bei 2,5–3,0  $\mu$ , starke Ester-Bande bei 5,73  $\mu$ .

$C_{23}H_{29}O_2N_3$ , HCl (415,97) Ber. C 66,41 H 7,27 N 10,10% Gef. C 66,48 H 7,24 N 10,09%

*Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure-äthylester (XIIa) aus Phenylcyanessigsäure-äthylester (II) und 2-( $\beta$ -Diäthylaminoäthylamino)-5-nitro-anilin (X):* 18,9 g Phenylcyanessigsäure-äthylester (II) (0,1 Mol) in 100 ml Chloroform und 5,75 ml abs. Alkohol (0,1 Mol) werden bei < 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 16 Std. bei 20–25° stehengelassen. Dann wird im Vakuum bei maximal 30° eingedampft und das verbleibende rohe Iminoäther-hydrochlorid XIIa von Phenylmalonsäure-monoäthylester in 150 ml Eisessig mit 14,4 g 2-( $\beta$ -Diäthylaminoäthylamino)-5-nitro-anilin-hydrochlorid (X) (0,05 Mol) 16 Std. bei 40–45° gerührt. Darauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 2N Salzsäure bei 0° aufgenommen, diese mit Äther extrahiert, mit Soda eben alkalisch gestellt und wiederum mit Äther ausgezogen. Der basische Ätherextrakt gibt nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen 23 g rohen Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-essigsäure-äthylester (XIIa). Daraus werden durch Lösen in Alkohol und Zugabe der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure 10 g Hydrochlorid erhalten, das nach Umlösen aus Alkohol-Aceton bei 192–194° schmilzt. UV.-Spektrum des Hydrochlorids in Wasser:  $\lambda_{\text{max}} = 308 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10200$ ),  $\lambda_{\text{max}} = 241 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 27750$ ); IR.-Spektrum der aus dem Hydrochlorid freigesetzten Base in Methylchlorid: Esterbande bei 5,72  $\mu$ .

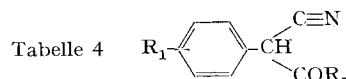
$C_{23}H_{28}O_4N_4$ , HCl (460,97) Ber. C 59,93 H 6,34 O 13,88% Gef. C 59,85 H 6,34 O 14,19%

*Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-acetamid (XIIb) aus 2-( $\beta$ -Diäthylaminoäthylamino)-5-nitro-anilin (X) und Phenylcyanacetamid:* 12,0 g Phenylcyanacetamid (0,075 Mol) in 100 ml Chloroform und 4,3 ml abs. Alkohol (0,075 Mol) werden wie für XIIa beschrieben in das Iminoäther-hydrochlorid XIb übergeführt und analog dem für die Herstellung von XIIa verwendeten Verfahren mit 7,2 g 2-( $\beta$ -Diäthylaminoäthylamino)-5-nitro-anilin-hydrochlorid (X) zu Phenyl-[1-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-acetamid (XIIb) umgesetzt. Erhalten werden nach Umkristallisation aus Aceton 5,85 g blassgelbe Nadeln vom Smp. 133–137°.  $C_{21}H_{25}O_3N_5$  (395,45) Ber. C 63,78 H 6,37 N 17,71% Gef. C 63,80 H 6,47 N 17,94%

*XIIb-Hydrochlorid:* Doppelsmp. 105–115°/140–160°.

*Phenylcyanessigsäure-äthylester und -amide mit Substituenten im Phenylkern:* Die als Ausgangsmaterialien benötigten, im Phenylkern substituierten Phenylcyanessigsäure-äthylester wurden nach HORNING & FINELLI<sup>7)</sup> aus den entsprechenden Benzylcyaniden bereitet. p-Chlorphenylcyanessigsäure-äthylester und p-Äthoxyphenylcyanessigsäure-äthylester wurden durch Stehenlassen mit überschüssigem alkoholischem Ammoniak während 4 Tagen, Einengen und Abnutschen der ausgeschiedenen Kristalle in die entsprechenden Säureamide übergeführt.

In Tab. 4 sind die Daten der neu hergestellten Verbindungen zusammengestellt.



$R_1$	$R_2$	Smp. °C	Sdp. °C
–4–Cl	–OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		113–120/0,12 Torr
–3–OCH <sub>3</sub>	–OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		121–123/0,3 Torr
–4–OCH <sub>3</sub>	–OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		137–142/0,7 Torr
–4–OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	–OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		125–132/0,1 Torr
–4–Cl	–NH <sub>2</sub>	126–128	
–4–OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	–NH <sub>2</sub>	150–151	

Die Analysen verdanken wir Herrn Dr. W. PADOWETZ, die Absorptionsspektren den Herren Dres. E. GANZ und H. HÜRZELER.

<sup>7)</sup> E. C. HORNING & A. F. FINELLI, Organic Syntheses 30, 43 (1950).

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

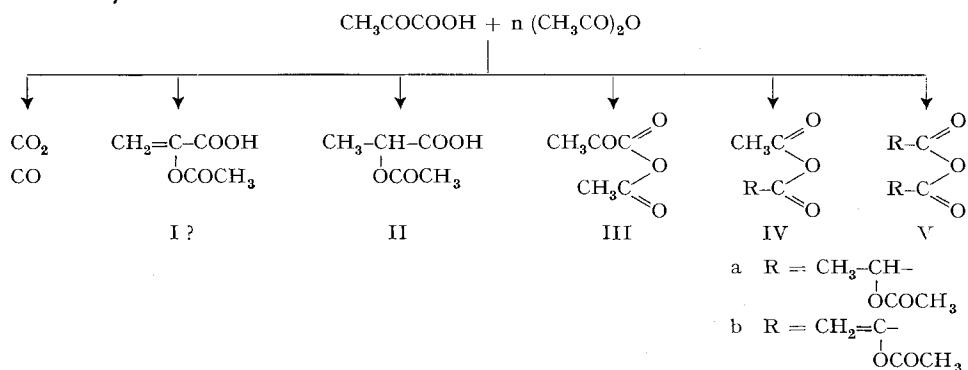
### **213. Notes sur l'action de l'anhydride acétique sur l'acide pyruvique**

par Jacques Monnin

(30 VI 60)

Bien que la littérature fasse souvent intervenir la forme énolique de l'acide pyruvique dans l'interprétation du processus de nombreuses réactions chimiques et biochimiques, elle ne mentionne que rarement la stabilisation, par acylation, de la forme énolique de cet acide  $\alpha$ -cétonique. Mis à part l'éadolphosphate de l'acide pyruvique («acide phosphopyruvique») dont la première synthèse a été effectuée par KISSLING<sup>1)</sup> en 1935, on ne connaît, en effet, que l'éadolacétate de l'acide pyruvique, décrit par SEIFERT et coll.<sup>2)</sup> et obtenu par une méthode fort simple: ces auteurs traitent l'acide pyruvique par l'anhydride acétique et isolent, par distillation sous vide, l'éadolacétate qui se forme avec un rendement d'environ 30%. Ils ont caractérisé leur éadolacétate par son anilide, après avoir transformé l'acide en son chlorure.

### *Produits formés dans la réaction:*



Dans le cadre de nos recherches sur la réactivité de quelques énolacétates d'acides  $\alpha$ -cétoniques, au cours desquelles nous avons préparé l'énolacétate du pyruvate d'éthyle<sup>3)</sup>, nous avons étudié la méthode des auteurs susmentionnés<sup>2)</sup>, notre inten-

<sup>1)</sup> W. KISSLING, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 597 (1935). Consulter aussi: W. KISSLING, *ibid.* 69, 2331 (1936); G. SCHMIDT & S. J. THANNHAUSER, J. biol. Chemistry 149, 369 (1943); P. OHLMEYER, *ibid.* 190, 21 (1951); E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. 39, 1461 (1956).

<sup>2)</sup> P. SEIFERT, E. VOGEL, A. ROSSI & H. SCHINZ, Helv. 33, 725 (1950).

<sup>3)</sup> J. MONNIN, Helv. 39, 1721 (1956).