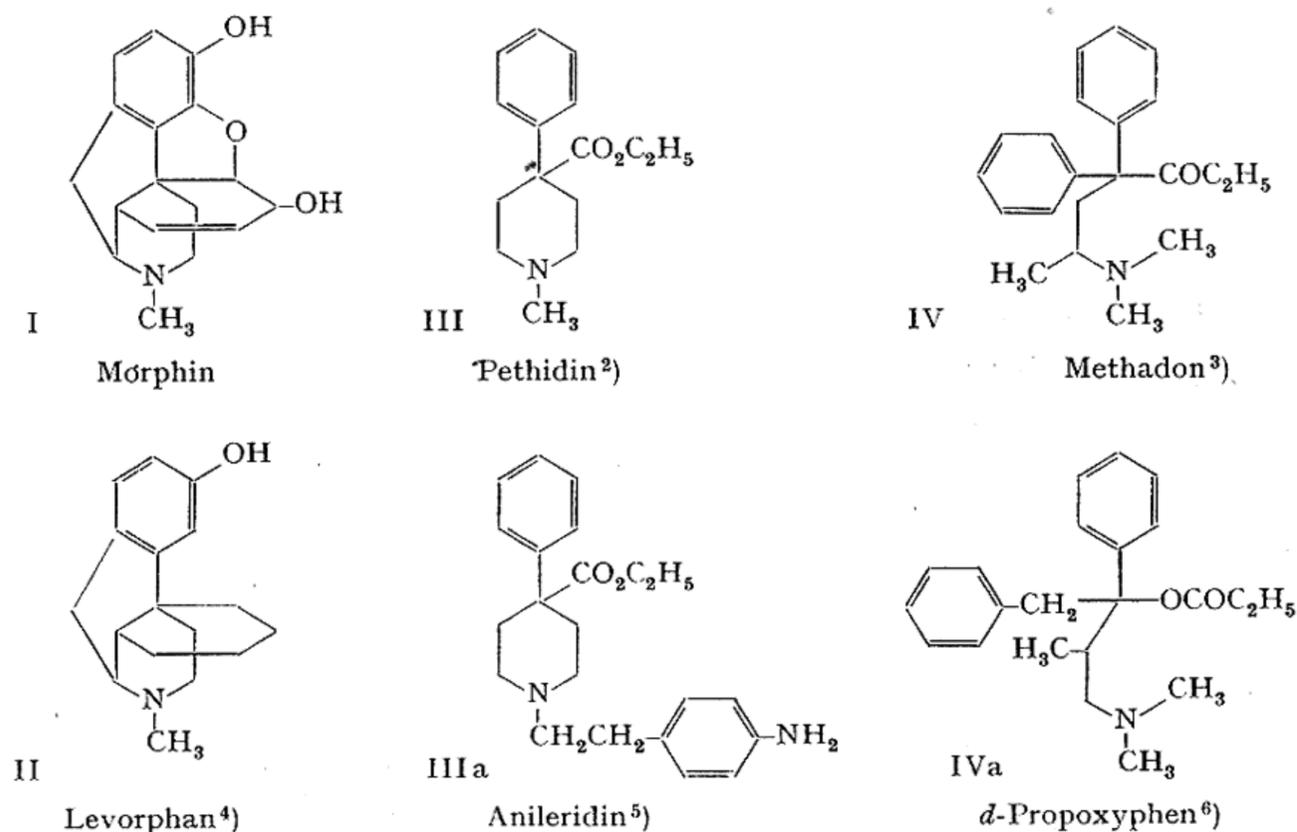


Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen. II¹⁾ Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen.

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

Helvetica Chimica Acta, Vol. XLIII, No. 105, pp. 800-809 (1960)

Einleitung. – Vor der Strukturaufklärung des klassischen Analgeticums Morphin (I) durch ROBINSON im Jahre 1925 blieb die Suche der pharmazeutischen Chemie nach schmerzstillenden Arzneimitteln auf die Isolierung ähnlicher Alkaloide sowie auf Partialsynthesen, ausgehend von Morphin, beschränkt. Später wurden auch einfachere Verbindungen mit analgetischer Wirkung aufgefunden, die nur noch einen Teil des komplizierten Morphin-Ringsystems besitzen. Ihre Aktivität wird meist auf die strukturelle Verwandtschaft mit dem Morphin zurückgeführt. In diesem Zusammenhang sind vor allem das Pethidin (III) und das Methadon (IV) zu erwähnen. Diese Präparate haben sich auch in der ärztlichen Praxis bewährt; vor allem aber dienten ihre Strukturen als Ausgangspunkte für die Suche nach neuen besseren Derivaten, was in den letzten Jahren zur Entwicklung von Präparaten wie Levorphan (II), Anileridin (IIIa), *d*-Propoxyphen (IVa) und anderen führte.



¹⁾ Vgl. die vorläufige Mitteilung von A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, *Experientia* 13, 400 (1957); sie wird als 1. Mitteilung dieser Reihe betrachtet.

²⁾ O. EISLEB, *Med. & Chem.* 4, 213 (1942).

³⁾ M. BOCKMÜHL, G. EHRHART & O. SCHAUMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 561, 52 (1949).

⁴⁾ O. SCHNIDER & A. GRÜSSNER, *Helv.* 32, 821 (1949).

⁵⁾ B. ELPERN, L. N. GARDNER & L. GRUMBACH, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1951 (1957).

⁶⁾ A. POHLAND & H. R. SULLIVAN, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4458 (1953).

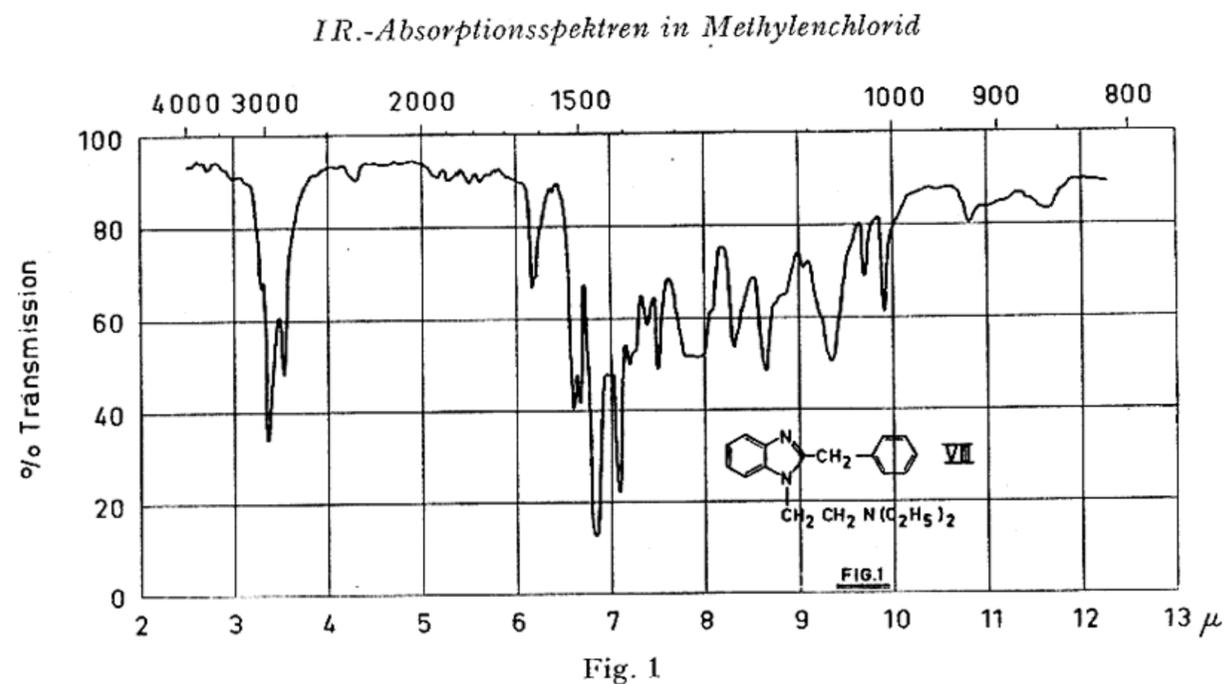
Alle diese Verbindungen besitzen auch die für Morphin typischen Nebenwirkungen wie Gewöhnung und Sucht in mehr oder weniger grossem Ausmasse. Keines dieser Produkte hat deshalb das Morphin aus dem Medikamentenschatz des Arztes verdrängt.

Nach wie vor erscheint es deshalb nützlich, nach neuen, starken Analgetica zu suchen. Besonders interessant wären solche, deren Struktur möglichst wenig gemeinsame Merkmale mit Morphin aufweist. In dieser und in folgenden Arbeiten berichten wir über die Synthese einer neuen Klasse hochwirksamer Analgetica aus der Benzimidazol-Reihe.

Nachstehend wird die Darstellung von Benzimidazolen behandelt, die in 1-Stellung eine basische Seitenkette und in 2-Stellung einen Benzylkern besitzen. Spätere Publikationen befassen sich mit weiteren Vertretern und Analogen dieser Verbindungsklasse.

Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen. – Am Beispiel des 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-benzyl-benzimidazols (VIII) soll gezeigt werden, welche Synthesewege für die Herstellung solcher Benzimidazol-Derivate in Frage kommen.

o-Phenylendiamin (V) kann mit Phenylessigsäure, deren Ester, Säurechlorid, Nitril oder Iminoäther zu 2-Benzylbenzimidazol (VII) umgesetzt werden. Für die Herstellung von am Benzylrest substituierten 2-Benzylbenzimidazolen ist es am bequemsten, *o*-Phenylendiamin (V) mit den entsprechend substituierten Phenylacetonitrilen zu kondensieren. Letztere sind nämlich von allen Phenylessigsäure-Derivaten am leichtesten herzustellen. So lässt sich Benzylcyanid in Chloroform mit



einem Äquivalent Alkohol und gasförmiger Salzsäure zunächst in das Iminoätherhydrochlorid überführen, und dieses kann ohne Isolierung mit *o*-Phenylendiamin bei 40–60° in Chloroform, Dioxan oder Eisessig zu 2-Benzylbenzimidazol (VII)⁷⁾ umgesetzt werden. Diese Ringschlussmethode ist sehr allgemein verwendbar. 2-Benzylbenzimidazol (VII) lässt sich nach Bildung seines Natriumsalzes mit β -Chloräthyl-

⁷⁾ Vgl. F. E. KING & R. M. ACHESON, *J. chem. Soc.* 1949, 1396.

diäthylamin zu 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-benzyl-benzimidazol (VIII) alkylieren (Weg A). Dass dabei am Benzimidazol-Stickstoff und nicht etwa am Benzyl-Kohlenstoff substituiert wird, geht aus dem Fehlen der NH-Bande im IR.-Spektrum bei $2,9 \mu$ hervor (Fig. 1 und 2). Auch das UV.-Spektrum in Alkohol zeigt die kleine, aber

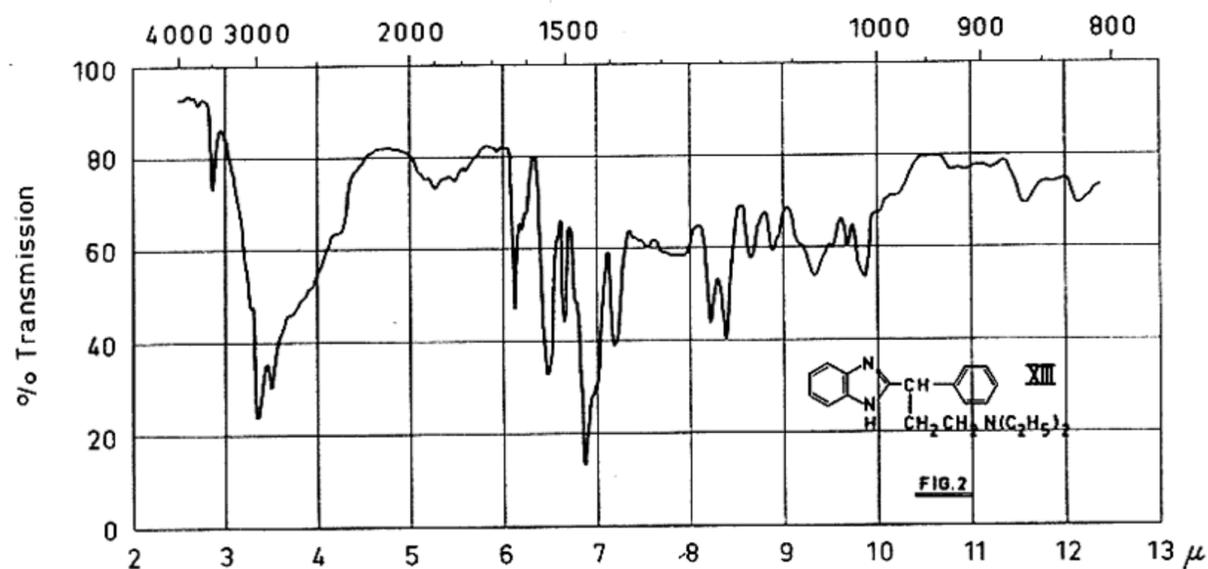


Fig. 2

für 1-alkylierte Benzimidazole typische Verschiebung der Maxima von $281 \mu\mu$, $277 \mu\mu$ und $245 \mu\mu$ nach $284 \mu\mu$, $277 \mu\mu$ und $254 \mu\mu$ (Kurven s. Fig. 3 und 4; man beachte dort auch die Unterschiede in saurem und alkalischem Milieu).

Schliesslich liefern eindeutige Synthesen der beiden Typen auch noch den klassischen Beweis für die Richtigkeit der angenommenen Struktur. *o*-Phenylendiamin

UV.-Absorptionsspektren

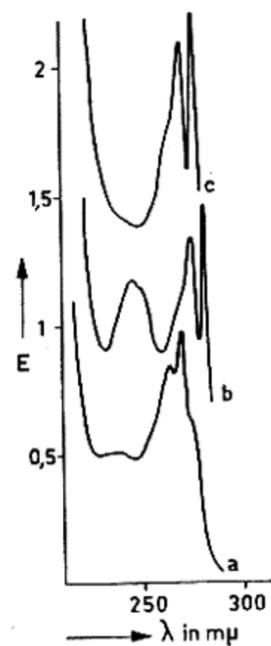


Fig. 3

2-Benzylbenzimidazol (VII)
 Kurve a: 0,1N NaOH, $\epsilon = E \cdot 10^4$
 Kurve b: Feinsprit, $\epsilon = (E - 0,5) \cdot 10^4$
 Kurve c: 0,1N HCl, $\epsilon = (E - 1,0) \cdot 10^4$

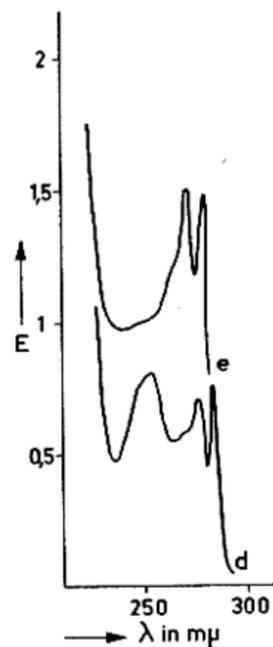
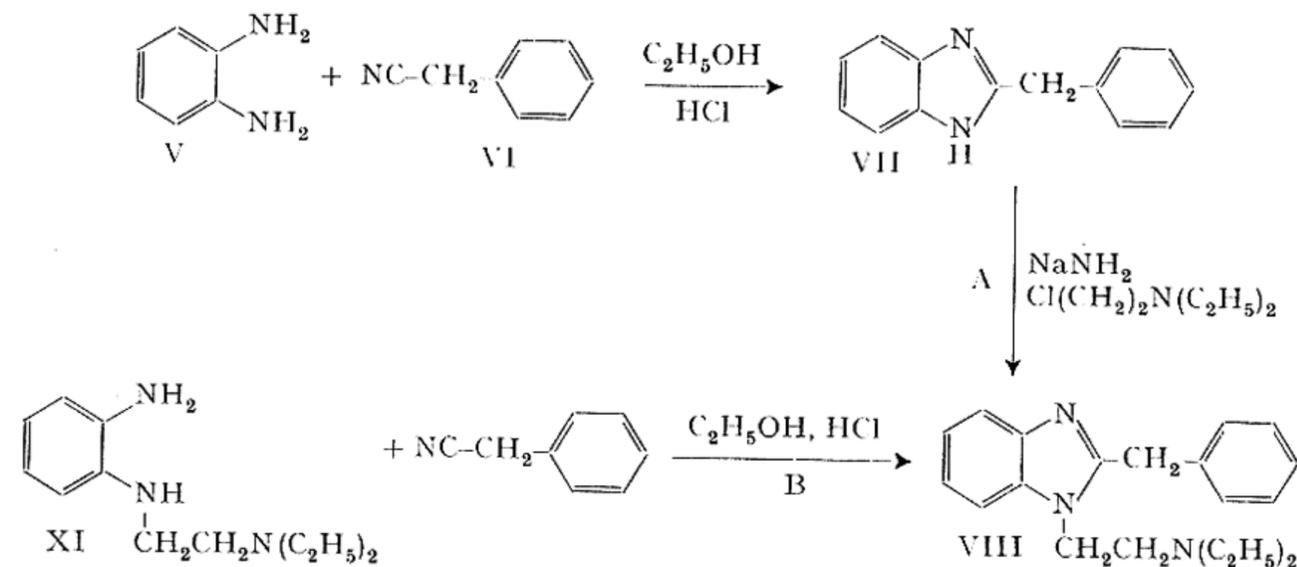


Fig. 4

1-(β -Diäthylaminoäthyl)-
 2-benzyl-benzimidazol (VIII)
 Kurve d: Feinsprit und 0,1N NaOH in 90%
 Feinsprit, $\epsilon = E \cdot 10^4$
 Kurve e: 0,1N HCl, $\epsilon = (E - 0,5) \cdot 10^4$

kann mit dem Iminoäther-hydrochlorid des an der Methylengruppe mit dem β -Diäthylaminoäthyl-Rest substituierten Benzylcyanids XII zu authentischem XIII umgesetzt werden. Andererseits kommt man durch Reaktion von *o*-Nitrochlorbenzol mit β -Diäthylamino-äthylamin und nachfolgender Reduktion zum *o*-Phenylendiamin-Derivat XI⁸⁾. Dieses kann durch Kondensation mit dem Iminoäther-hydrochlorid



von Phenylessigsäure in das Benzimidazol-Derivat VIII übergeführt werden (Weg B). Das aus 2-Benzylbenzimidazol (VII) durch Alkylierung mit β -Chloräthyl-diäthylamin erhaltene Produkt ist identisch mit VIII und verschieden von XIII.

Da das Benzimidazol-Derivat VIII eine mittelstarke analgetische Wirkung aufweist (s. unten), sind eine Anzahl verwandter Verbindungen hergestellt worden. Für die Abwandlung der basischen Seitenkette in 1-Stellung des Benzimidazol-Ringes ist die erstgenannte Synthese A, d. h. die Aminoalkylierung von 2-Benzylbenzimidazolen, am einfachsten. Der Weg B über die aminoalkylierten *o*-Phenylendiamine vom Typ XI ist vor allem für die Variation des Benzylrestes geeignet. Die bekannte Stabilität des Benzimidazol-Ringes erlaubt auch, vorhandene Substituenten abzu-

⁸⁾ Vgl. H. HIPPCHEM, Chem. Ber. 80, 263 (1947), und J. B. WRIGHT, J. Amer. chem. Soc. 71, 2035 (1949).

wandeln. So lassen sich z. B. Methoxygruppen im Benzylrest durch Ätherspaltung mit Bromwasserstoff in phenolische Hydroxygruppen überführen. Die Reduktion nitrierter oder acylierter Verbindungen zu den entsprechenden Aminen oder Alkoholen bietet ebenfalls keine Schwierigkeiten.

Substituierte Benzylcyanide. – Die benötigten Benzylcyanid-Derivate wurden im Prinzip nach den in der Literatur beschriebenen Methoden synthetisiert. Hier wird kurz auf die Herstellung derjenigen Benzylcyanide eingegangen, für die bis jetzt keine Angaben vorliegen.

p-(n-Propyloxy)-benzylcyanid und p-(n-Butyloxy)-benzylcyanid sind aus p-Hydroxybenzylcyanid durch Alkylierung mit den entsprechenden Alkylhalogeniden zugänglich.

Die Darstellung einheitlicher, im Kern durch einen Äthyl- oder einen höheren Alkyl-Rest substituierter Benzylcyanide ist schwieriger. So gibt z. B. Äthylbenzol bei der Chlormethylierung, gefolgt vom Austausch des Chlorids mit Cyanid, ein durch Destillation nicht trennbares Gemisch von vorwiegend vermutlich o- und p-Äthylbenzylcyanid. Auf folgende Weise kann daraus reines p-Äthylbenzylcyanid gewonnen werden: Umsetzung des Gemisches mit einem halben Äquivalent Alkohol und gasförmiger Salzsäure führt die Hälfte der vorhandenen Äthylbenzylcyanide in Iminoäther-hydrochloride über. Infolge sterischer Hinderung des o-Isomeren reagiert vorwiegend das p-Derivat. Pyrolyse führt den Iminoäther-hydrochlorid-Anteil in p-Äthylphenylacetamid über, welches durch Kristallisation leicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden kann. Permanganat-Oxydation zu Terephtalsäure und deren Identifikation als Terephtalsäure-dimethylester beweist die Struktur des erhaltenen Amids. Reaktion mit Benzolsulfosäurechlorid in Pyridin führt zu reinem p-Äthylbenzylcyanid. Auf ähnliche Weise ist auch p-(n-Butyl)-benzylcyanid zugänglich.

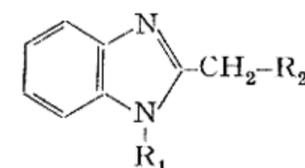
Pharmakologische Wirkung⁹⁾. – In Tab. 1 sind die synthetisierten Benzimidazol-Derivate zusammengestellt. Die Prüfung dieser Verbindungen auf Analgesie ergab interessante Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung.

1-(β-Diäthylaminoäthyl)-2-benzyl-benzimidazol (VIII) weist eine analgetische Wirkung auf, die etwa 1/10 derjenigen von Morphin entspricht. Der Ersatz der Diäthylaminoäthyl-Gruppe durch andere basische Seitenketten hat einen starken Abfall oder Verlust an Aktivität zur Folge. Hingegen lässt sich durch Einführung von Alkyl- und besonders Alkoxy-Gruppen in die p-Stellung des Benzylrestes dieser Verbindung eine bedeutende Steigerung der Wirkung erzielen. So entspricht die Aktivität des Methoxy-Derivates XXVIII etwa derjenigen von Morphin, während das äthoxylierte Präparat XXIX dieses Alkaloid etwa um das 70fache übertrifft. Bei weiterer Verlängerung des ätherartig gebundenen Alkylrestes fällt die Wirkung wieder stark ab. Analog verhalten sich die Vertreter, welche an Stelle der Alkoxygruppe einen Alkylrest tragen. Auch hier durchläuft die Wirkung ein Maximum, wenn der p-Substituent aus drei linear angeordneten Kettengliedern besteht. Offenbar spielen die geometrischen Verhältnisse der Substituenten in p-Stellung des Benzylrestes eine wesentliche Rolle für die Entfaltung des analgetischen Effektes.

In folgenden Arbeiten werden wir über ähnliche Verbindungen mit zusätzlichen Substituenten im Benzimidazol-Kern, sowie über weitere Modifikationen dieses Ringsystems berichten, welche zum Teil eine weitere Steigerung der analgetischen Wirksamkeit zur Folge haben.

⁹⁾ Den Herren Dres. F. GROSS und H. TURRIAN danken wir für die Überlassung der hier diskutierten Versuchsergebnisse. Sie haben über ihre Resultate zum Teil in *Experientia* 13, 401 (1957), bereits berichtet. Eine ausführliche Mitteilung erfolgt andernorts.

Tabelle 1^{a)}



Präp.	R ₁	R ₂	Synthese Weg	Summenformel	Smp. Hydrochl. °C	Analget. Wirkung Morphin = 1 ^{b)}
XIV	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	A	C ₁₈ H ₂₁ N ₃	208-209	∅
VIII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₅	A + B	C ₂₀ H ₂₅ N ₃	181-183	0,1
XV	-CH ₂ CH ₂ NC ₅ H ₁₀	-C ₆ H ₅	A	C ₂₁ H ₂₅ N ₃	230-235	∅
XVI ^{c)}	-CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	A	C ₁₉ H ₂₃ N ₃	169-171 ^{d)}	∅
XVII	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-Cl	A	C ₁₈ H ₂₀ N ₃ Cl	103-104 ^{e)}	∅
XVIII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-Cl	A + B	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ Cl	198-200	0,1
XIX ^{f)}	-CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-Cl	A	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ Cl	150-170/0,05 ^{g)}	∅
XX	-CH ₂ CH ₂ NC ₅ H ₁₀	-C ₆ H ₄ -4'-Cl	A	C ₂₁ H ₂₄ N ₃ Cl	79-81	∅
XXI	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₄) ₂ O	-C ₆ H ₄ -4'-Cl	A	C ₂₀ H ₂₂ N ₃ OCl	255-258	∅
XXII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -2'-Cl	B	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ Cl	188-190	∅
XXIII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -3'-OH		C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O	142-144 ^{e)}	∅
XXIV	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -3'-OCH ₃	A	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O	173-174	< 0,1
XXV	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₃ -3',4'-(OH) ₂		C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂	236-238	∅
XXVI	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₃ -3',4'-(OCH ₃) ₂	A	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O	205-206	0,15
XXVII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-OH	B	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂	159-160	∅
XXVIII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-OCH ₃	B	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O	150-151	1
XXIX	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	B	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O	123-125	70
XXX	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-O-(n-C ₃ H ₇)	B	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O	115-116	10
XXXI	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-O-(n-C ₄ H ₉)	B	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O	129-130	0,5
XXXII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -2'-CH ₃	B	C ₂₁ H ₂₇ N ₃	236-237	∅
XXXIII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-CH ₃	B	C ₂₁ H ₂₇ N ₃	170-175/0,01 ^{g)}	0,5
XXXIV	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-C ₂ H ₅	B	C ₂₂ H ₂₉ N ₃	122-123	0,5
XXXV ^{h)}	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-(n-C ₃ H ₇)	B	C ₂₃ H ₃₁ N ₃	175-180/0,05 ^{g)}	2
XXXVI	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	^{l)}	A	C ₂₂ H ₂₉ N ₃	162-164	∅
XXXVII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-(n-C ₄ H ₉)	B	C ₂₄ H ₃₃ N ₃	180-200/0,4 ^{g)}	0,1
XXXVIII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-COCH ₃	B	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O	189-190	∅
XXXIX	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-CHOHCH ₃		C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O	225-227	0,5
XI	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-NO ₂	B	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	189-190	∅
XII	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-NH ₂		C ₂₀ H ₂₆ N ₄	290-292	∅
XLII	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	A	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O	180-190/0,05 ^{g)}	1,25
XLIII	-CH ₂ CH ₂ NC ₅ H ₁₀	-C ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	A	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O	148-150	10
XLIV	-CH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈	-C ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	A	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O	150-152	20
XLV	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₄) ₂ O	-C ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	A	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂	117-120	0,2

^{a)} Für alle in dieser Tabelle aufgeführten Verbindungen liegen stimmende Analysen, entweder der freien Base oder eines Salzes, vor. Die Strukturen der Substanzen sind zusätzlich durch UV.-Spektren kontrolliert. Um Raum zu sparen, verzichten wir auf die sonst übliche Wiedergabe der berechneten und gefundenen analytischen Daten.

^{b)} Analgetische Wirkung auf Wärmereiz am Mäuseschwanz nach subcutaner Applikation vgl. F. Gross, *Helv. physiol. Acta* 5, C 31 (1947). Die Vergleichssubstanz Morphin zeigt diesen Effekt bei 5 mg/kg s.c. ^{c)} Die isomere Struktur mit R₁ = -CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂ ist ebenfalls möglich.

^{d)} Smp. des neutralen Oxalates. ^{e)} Smp. der freien Base. ^{f)} Vermutlich Gemisch mit der isomeren Verbindung mit R₁ = -CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂. ^{g)} Sdp. der freien Base.

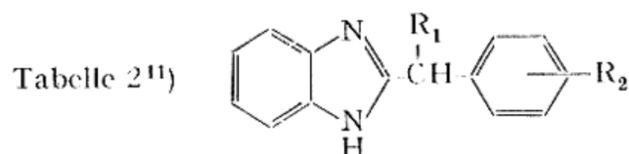
^{h)} Vermutlich Gemisch mit der isomeren Verbindung mit R₂ = C₆H₄-2'-(n-C₃H₇).

^{l)} Rest in 2-Stellung des Benzimidazolkernes: -CH(C₂H₅)C₆H₅.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

2-Benzylbenzimidazol (VII): 59 g Benzylcyanid (0,5 Mol) in 300 ml Chloroform werden mit 30 ml abs. Alkohol (0,5 Mol) versetzt und unter Rühren bei $< 0^\circ$ mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 14-stdg. Stehenlassen bei $20\text{--}25^\circ$ wird zwecks Entfernung von überschüssigem HCl das Reaktionsgemisch bei $< 30^\circ$ zur Trockne verdampft. Das verbleibende Iminoätherhydrochlorid wird wieder in 300 ml Chloroform aufgenommen und nach Zugabe von 59 g *o*-Phenylendiamin (0,55 Mol) 15 Std. unter Rühren gekocht. Dann wird wiederum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt, das rohe 2-Benzylbenzimidazol abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert. Erhalten werden so 75,6 g (73% d. Th.) 2-Benzylbenzimidazol vom Smp. $183\text{--}184^\circ$.

Auf ähnliche Weise werden die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Verbindungen erhalten:



R ₁	R ₂	Summenformel	Smp.°
H	4'-Cl	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ Cl	190–191
H	3'-OCH ₃	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O	161–162
H	3',4'-(OCH ₃) ₂	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	162–163
H	4'-OC ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	189–190
C ₂ H ₅	H	C ₁₆ H ₁₆ N ₂	188–190

1-(β-Diäthylaminoäthyl)-2-benzyl-benzimidazol (VIII) aus 2-Benzylbenzimidazol (VII) und β-Chloräthyl-diäthylamin: 62 g 2-Benzylbenzimidazol (VII) (0,3 Mol) werden in einem mit Thermometer, Kühler, Natronkalk-Rohr und Tropfrichter versehenen Rührkolben in 0,5 l Dioxan aufgeschlämmt, 14,5 g gepulvertes NaNH₂ (0,36 Mol) eingetragen und dann so lange unter Rühren rückfließend gekocht, bis keine NH₃-Entwicklung mehr feststellbar ist. Dann werden innert 1 Std. 49 g β-Chloräthyl-diäthylamin (0,36 Mol) bei 60° zugetropft und 14 Std. bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 5N HCl aufgenommen, zweimal mit Äther extrahiert, die saure wässrige Lösung mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgezogen. Der mit Sodalösung gewaschene und über Magnesiumsulfat getrocknete Chloroform-Extrakt wird eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Erhalten werden 86 g (93%) 1-(β-Diäthylaminoäthyl)-2-benzyl-benzimidazol vom Sdp. $195\text{--}205^\circ/0,1$ Torr.

C₂₀H₂₅N₃ (307,42) Ber. C 78,13 H 8,20 N 13,67% Gef. C 77,85 H 8,20 N 13,90%

VIII-Hydrochlorid: Smp. $181\text{--}183^\circ$.

2-(β-Diäthylamino-äthylamino)-nitrobenzol (X): In einem Rührkolben mit Kühler, CaCl₂-Rohr Thermometer und verschliessbarem Pulvertrichter werden 1,43 kg β-Diäthylamino-äthylamin (über NaOH getrocknet und destilliert) vorgelegt und bei Rückflusstemperatur (140°) in kleinen Portionen 785 g 2-Chlornitrobenzol zugeführt, so dass das Reaktionsgemisch ohne äussere Wärmezufuhr unter Rückfluss gehalten wird. Dann wird noch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen werden 500 ml 10N NaOH zugesetzt, 0,5 kg Eis zugegeben, abgetrennt und zweimal mit 0,5 l Äther nachextrahiert. Die organische Schicht und die Ätherlösungen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand in einem CLAISEN-Kolben mit VIGREUX-Aufsatz im Hochvakuum destilliert. Erhalten werden 1,10 kg 2-(β-Diäthylamino-äthylamino)-nitrobenzol vom Sdp. $135\text{--}139^\circ/0,1$ Torr¹²⁾.

¹⁰⁾ Die Smp. sind in einer Kapillare in einem Heizbad bestimmt worden und nicht korrigiert.

¹¹⁾ S. Anm.^{a)} zu Tab. I.

¹²⁾ H. HIPPCHEM, *loc. cit.*⁸⁾, gibt für die auf anderem Wege hergestellte Verbindung, Sdp. $165\text{--}175^\circ/0,2$ Torr, an.

2-(β-Diäthylamino-äthylamino)-anilin (XI): 1,10 kg 2-(β-Diäthylamino-äthylamino)-nitrobenzol (X) werden in zwei Portionen zu 550 g in je 2 l Alkohol in Gegenwart von je 50 g RUPENICKEL in einem 3 l V2A-Autoklaven bei 100 at Druck und Zimmertemperatur bis zur Aufnahme von je 150 l Wasserstoff ($0^\circ/760$ Torr) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Gewonnen werden 900 g 2-(β-Diäthylamino-äthylamino)-anilin vom Sdp. $130\text{--}140^\circ$ (0,2 Torr)¹³⁾.

1-(β-Diäthylaminoäthyl)-2-benzyl-benzimidazol (VIII) aus 2-(β-Diäthylamino-äthylamino)-anilin (XI) und Benzylcyanid: 12,9 g Benzylcyanid (0,11 Mol) werden in 100 ml Chloroform und 6,3 ml abs. Alkohol (0,11 Mol) gelöst, bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 14 Std. bei $20\text{--}25^\circ$ stehengelassen. Dann werden 20,7 g 2-(β-Diäthylamino-äthylamino)-anilin (XXI) (0,10 Mol) zugegeben und unter Rühren 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne verdampft, der Rückstand in 5N Salzsäure aufgenommen, mit Äther extrahiert und die saure, wässrige Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Ausgeschiedenes 1-(β-Diäthylaminoäthyl)-2-benzyl-benzimidazol (VIII) wird in Chloroform aufgenommen, mit Sodalösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Erhalten werden 25,5 g (83%) VIII vom Sdp. $195\text{--}205^\circ/0,1$ Torr. – *Hydrochlorid*: Smp. $181\text{--}183^\circ$.

1-Phenyl-1-(2-benzimidazolyl)-3-diäthylamino-propan (XIII) aus o-Phenylendiamin und α-Phenyl-γ-diäthylamino-butyronitril (XII): 61,5 g α-Phenyl-γ-diäthylamino-butyronitril (0,285 Mol)¹⁴⁾ werden in 500 ml Chloroform und 16,4 ml abs. Alkohol (0,285 Mol) gelöst, bei -10° trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet und 14 Std. bei $20\text{--}25^\circ$ stehengelassen. Hierauf wird das Lösungsmittel und der Überschuss an Salzsäure bei 12 Torr (Bad maximal 30°) entfernt, das verbleibende rohe Iminoätherhydrochlorid in 300 ml Chloroform aufgenommen, mit 25 g *o*-Phenylendiamin versetzt und anschliessend zunächst 2 Std. bei 20° , dann 2 Std. bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der verbleibende Rückstand in 2N Salzsäure aufgenommen, mit Äther extrahiert, die saure, wässrige Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgezogen. Der mit Sodalösung gewaschene und über Magnesiumsulfat getrocknete Chloroform-Auszug wird eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Äther kristallisiert. Erhalten werden 46,7 g 1-Phenyl-1-(2-benzimidazolyl)-3-diäthylamino-propan (XIII) vom Smp. $117\text{--}119^\circ$ (Ausbeute 66%, berechnet auf *o*-Phenylendiamin).

C₂₀H₂₅N₃ (307,42) Ber. C 78,13 H 8,10 N 13,67% Gef. C 78,18 H 8,10 N 13,90%

XIII-Hydrochlorid: Smp. $202\text{--}204^\circ$.

1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-(3'-hydroxybenzyl)-benzimidazol (XXIII) aus 1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-(3'-methoxybenzyl)-benzimidazol (XXIV): 22,7 g 1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-(3'-methoxybenzyl)-benzimidazol werden in 150 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 1,5 ml unterphosphoriger Säure so lange unter Rückfluss gekocht, bis keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Dann wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der über Magnesiumsulfat getrocknete Chloroform-Auszug wird eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Äther kristallisiert. Erhalten werden 15,3 g farblose Kristalle vom Smp. $142\text{--}144^\circ$.

C₂₀H₂₅N₃O (351,44) Ber. C 74,27 H 7,78 O 4,95% Gef. C 74,46 H 7,75 O 5,05%

XXIII-Hydrochlorid: Smp. $168\text{--}174^\circ$.

1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-(p-aminobenzyl)-benzimidazol (XLI) aus 1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-(p-nitrobenzyl)-benzimidazol (XL): 1,3 g Hydrochlorid von XL in 50 ml Alkohol werden in Gegenwart von 0,2 g 10-proz. Palladium-Kohle unter Wasserstoff bis zur Aufnahme von 3 Äquivalenten geschüttelt, abfiltriert, ein zweites Äquivalent alkoholische Salzsäure zugegeben und nach Eindampfen aus Methanol-Aceton kristallisiert. Das so gewonnene Dihydrochlorid zeigt den Smp. $290\text{--}292^\circ$.

C₂₀H₂₆N₄·2HCl·2H₂O (431,5) Ber. N 12,95% Gef. N 12,63%

1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-[p-(α-hydroxy-äthyl)-benzyl]-benzimidazol (XXXIX) aus 1-(β-Diäthylamino-äthyl)-2-(p-acetylbenzyl)-benzimidazol (XXXVIII): 18 g des Acetylderivates XXXVIII

¹³⁾ H. HIPPCHEM, *loc. cit.*⁸⁾, gibt für diese Verbindung Sdp. $163\text{--}165^\circ/8$ Torr an.

¹⁴⁾ E. TAGMANN, E. SURY & K. HOFFMANN, *Helv.* 35, 1235 (1952).

werden in 300 ml Methanol portionsweise bei maximal 25° mit 9 g NaBH₄ versetzt und anschliessend 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand vorsichtig in 100 ml 2N HCl aufgenommen, mit Äther extrahiert und die saure wässrige Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt, mit Chloroform ausgezogen, und die mit Sodalösung gewaschene und über Magnesiumsulfat getrocknete Chloroformlösung eingedampft. Der Rückstand gibt aus Aceton-Äther 14,5 g des Alkohols XXXIX vom Smp. 102–103°.

C₂₂H₂₉N₃O (351,48) Ber. C 75,17 H 8,32 O 4,55% Gef. C 75,12 H 8,21 O 4,64%

XXXIX-Hydrochlorid: Smp. 95–96° (mit Sintern ab 85°).

p-(*n*-Propyloxy)-benzylcyanid: 13,3 g *p*-Hydroxybenzylcyanid werden in 100 ml *n*-Propylalkohol gelöst und nach Zugabe von 0,5 g NaJ unter Rühren zu gleicher Zeit 37 g Propylbromid und 20 ml 10N NaOH zugetropft; anschliessend wird 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen und von wenig ungelöstem Material abfiltriert. Der mit 5N NaOH und Wasser gewaschene Äther-Auszug wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und im Kugelrohr destilliert. Erhalten werden 12,2 g *p*-(*n*-Propyloxy)-benzylcyanid vom Sdp. 120–125°/0,2 Torr.

Bei Verwendung von Butyljodid als Alkylierungsmittel erhält man *p*-(*n*-Butyloxy)-benzylcyanid vom Sdp. 110–120°/0,02 Torr.

Verwendung von Isopropylbromid (NaJ) als Alkylierungsmittel führt zu *p*-Isopropyloxybenzylcyanid vom Sdp. 100–110°/0,2 Torr.

*Gemisch der isomeren Äthylbenzylcyanide*¹⁵⁾: In einer Rührapparatur, versehen mit Gaseinleitungsrohr, Thermometer, Kühler und CaCl₂-Rohr, werden 1,91 kg Äthylbenzol, 219 g Paraformaldehyd und 216 g ZnCl₂ vorgelegt. Dann wird 4 Std. mit konz. H₂SO₄ getrocknetes HCl eingeleitet, wobei die Temperatur möglichst bei 55° gehalten wird. Nach Abkühlen wird mit 1 l Eiswasser verrührt, abgetrennt und noch zweimal mit 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei 12 Torr und maximal 60° Badtemperatur die Hauptmenge an überschüssigem Äthylbenzol abdestilliert.

Das verbleibende Öl ist ein vorwiegend aus *o*- und *p*-Äthylbenzylchlorid bestehendes Isomergemisch. Es wird ohne Reinigung direkt innert 2 Std. in eine gerührte und gekochte Aufschlämmung von 800 g NaCN in 1,8 l Alkohol und 0,85 l Wasser eingetropt und weitere 6 Std. unter Rühren gekocht. Nach Eindampfen wird mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert. Erhalten werden 521 g eines Gemisches von *o*- und *p*-Äthylbenzylcyanid vom Sdp. 128–136°/13 Torr, welches sich durch Destillation in üblichen Laborapparaturen nicht in seine Komponente trennen lässt (Ausbeute 49,5%, bezogen auf Paraformaldehyd).

p-Äthylphenylacetamid aus dem Gemisch der isomeren Äthylbenzylcyanide: 95 g des Gemisches der isomeren Äthylbenzylcyanide (0,655 Mol) werden in einer Rührapparatur nach Zugabe von 19 ml abs. Alkohol (0,325 Mol) bei < 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, 14 Std. bei 20–25° stehengelassen und anschliessend 2 Std. auf 100–110° erhitzt. Dabei entweicht gasförmiges Äthylchlorid. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, das rohe *p*-Äthylphenylacetamid abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert. Erhalten werden 44 g Amid vom Smp. 189–190°. Das IR.-Spektrum in Nujol besitzt Banden bei 3,00, 3,15 und 6,08 μ .

C₁₀H₁₃NO (163,21) Ber. C 73,59 H 8,03 O 9,80% Gef. C 73,41 H 7,80 O 9,99%

Aus dem Filtrat des rohen *p*-Äthylphenylacetamids kann eine kleine Menge des vermutlichen *o*-Äthylphenylacetamids vom Smp. 122–123° (aus Aceton-Äther) gewonnen werden. Das IR.-Spektrum in Methylchlorid zeigt die für ein primäres Amid typischen Banden bei 2,84, 2,94 und 5,94 μ .

C₁₀H₁₃NO (163,21) Ber. N 8,58% Gef. N 8,59%

Zum Beweis der Struktur von *p*-Äthylphenylacetamid wurde eine Probe in Terephtalsäure-dimethylester übergeführt:

Abbau von p-Äthylphenylacetamid zu Terephtalsäure-dimethylester: 2 g *p*-Äthylphenylacetamid vom Smp. 189–190° werden mit 2 g NaOH in 20 ml Wasser 16 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei fast alles in Lösung geht. Dann wird in Portionen mit insgesamt 16 g KMnO₄ versetzt, etwas mit Wasser verdünnt und so lange gekocht, bis die überstehende Lösung farblos ist. Durch Ein-

leiten von SO₂ wird das ausgeschiedene MnO₂ reduziert, durch Zugabe von H₂SO₄ stark sauer gestellt und die ausgeschiedene Säure abgenutscht und mit H₂O gewaschen. Der Niederschlag wird in 2N NaOH gelöst, durch Filtration von wenig Mn(OH)₂ befreit, und dann in der Hitze mit HCl ausgefällt und abgenutscht. Erhalten wird 0,9 g rohe Terephtalsäure vom Smp. > 320°.

0,4 g rohe Säure wird mit 10 ml 5,7N HCl in Methanol während 16 Std. bei 20–25° geschüttelt, im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methanol gibt farblose Blättchen vom Smp. 136–138°; authentischer Terephtalsäure-dimethylester und Mischprobe schmelzen ebenso.

p-Äthylbenzylcyanid aus *p*-Äthylphenylacetamid: Zu 110 g *p*-Äthylphenylacetamid (0,675 Mol) in 750 ml abs. Pyridin werden bei Rückflusstemperatur unter Rühren 236 g Benzolsulfosäurechlorid (1,35 Mol) zugetropft und dann noch 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird 270 ml 10N NaOH zugetropft, 1 Std. gerührt, mit 2,5 l Wasser verdünnt und viermal mit Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschene und über MgSO₄ getrocknete Ätherlösung wird eingedampft und der Rückstand in einem CLAISEN-Kolben mit VIGREUX-Kolonne destilliert. Erhalten werden 85 g reines *p*-Äthylbenzylcyanid (87%) vom Sdp. 128–129°/11 Torr; $n_D^{21} = 1,5171$.

C₁₀H₁₁N (145,20) Ber. C 82,72 H 7,64% Gef. C 82,79 H 7,66%

Gemisch der isomeren n-Butylbenzylcyanide: In eine gerührte und auf 80° gehaltene Suspension von 80,4 g *n*-Butylbenzol (0,6 Mol), 90 ml Eisessig, 19,8 g Paraformaldehyd (0,66 Mol) und 15 g ZnCl₂ (0,11 Mol) wird während 8 Std. trockenes HCl eingeleitet. Das Reaktionsgemisch trennt sich dabei in zwei Schichten. Nach dem Abtrennen wird die obere Schicht in Äther aufgenommen, mit Wasser und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in einem CLAISEN-Kolben mit VIGREUX-Aufsatz destilliert. Erhalten werden 69 g (63%) eines Gemisches der isomeren *n*-Butylbenzylchloride vom Sdp. 115–119°/11 Torr.

In eine gerührte Lösung von 69 g des Gemisches der isomeren *n*-Butylbenzylchloride in 0,5 l 96-proz. Alkohol wird bei 20–25° innert 1 Std. eine Lösung von 70 g NaCN in 160 ml Wasser getropft; hierauf wird noch 6 Std. bei Rückflusstemperatur gerührt. Die Hauptmenge Alkohol wird im Vakuum abdestilliert, die konzentrierte Lösung dreimal mit Äther extrahiert und die mit Wasser gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Ätherlösungen eingedampft. Destillation des Rückstandes in einem mit VIGREUX-Aufsatz versehenen CLAISEN-Kolben gibt 55 g eines Gemisches der isomeren *n*-Butylbenzylcyanide vom Sdp. 90–96°/0,25 Torr.

p-(*n*-Butyl)-phenylacetamid aus dem Gemisch der isomeren *n*-Butylbenzylcyanide wird genau analog dem für *p*-Äthylphenylacetamid beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten wird in 34-proz. Ausbeute (bezogen auf *n*-Butylbenzylcyanid-Gemisch) *p*-(*n*-Butyl)-phenylacetamid vom Smp. 174–175°.

C₁₂H₁₇NO (191,26) Ber. C 75,35 H 8,96% Gef. C 75,25 H 9,04%

p-(*n*-Butyl)-benzylcyanid aus *p*-(*n*-Butyl)-phenylacetamid wird analog dem für *p*-Äthylbenzylcyanid angegebenen Verfahren hergestellt. Erhalten wird es in 82-proz. Ausbeute. Es destilliert bei 145–150°/11 Torr; $n_D^{21} = 1,5083$.

C₁₂H₁₅N (173,25) Ber. C 83,19 H 8,73% Gef. C 82,96 H 8,83%

Die analytischen Daten stammen aus unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. H. GYSEL und Dr. W. PADOWETZ), die UV.-Absorptionsspektren aus dem physikalisch-chemischen Laboratorium (Dr. R. ROMETSCH) und die IR.-Spektren aus den physikalischen Laboratorien (Dr. E. GANZ). Allen diesen Herren danken wir für ihre bereitwillige Hilfe.

SUMMARY

The synthesis of a series of 1-aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazoles is described. Some of these compounds show strong analgesic activity.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

¹⁵⁾ G. S. SKINNER, J. A. GLADNER & R. F. HEITMILLER, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2230 (1951).