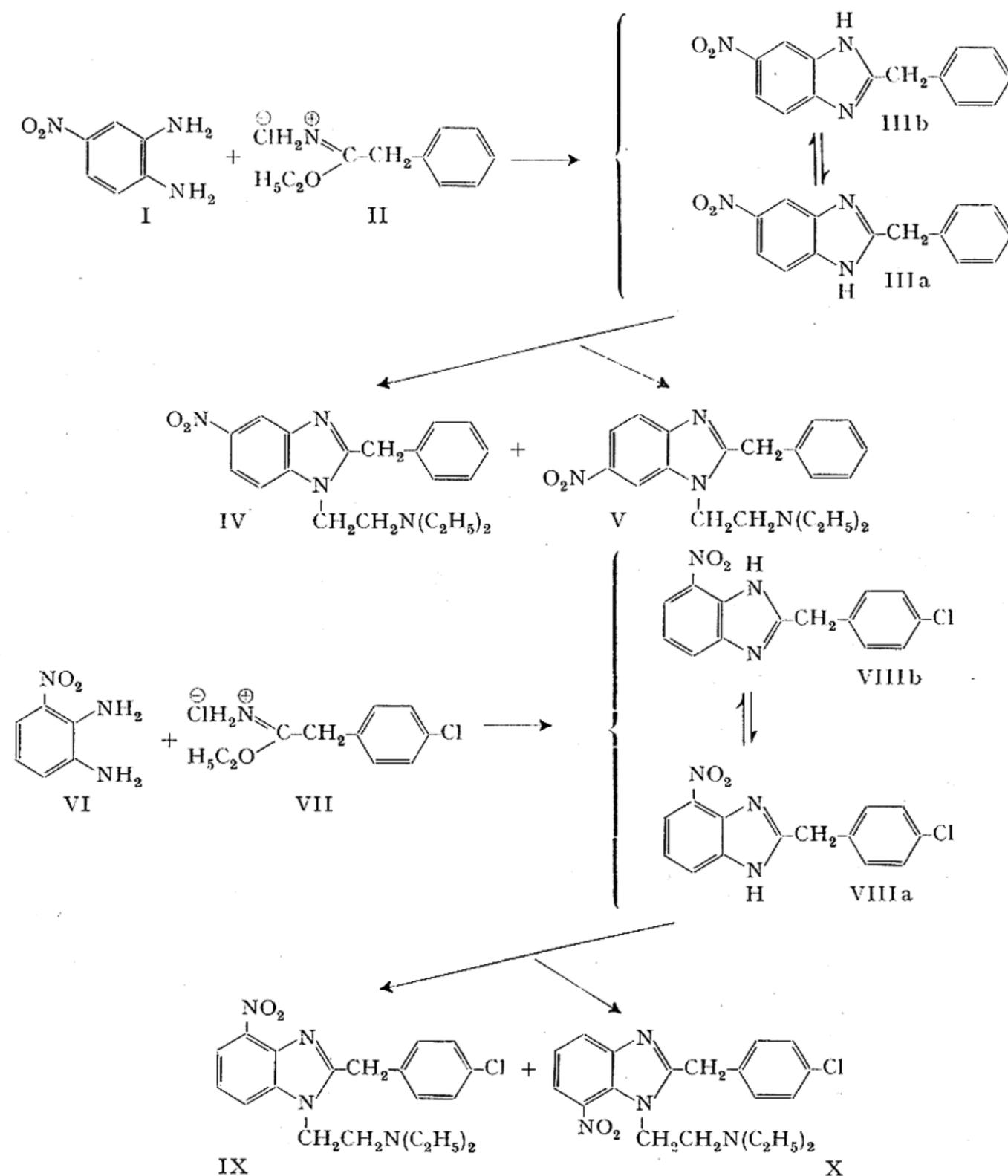


denen für die Herstellung solcher Nitrobenzimidazole prinzipiell möglichen Verfahren werden nachfolgend deren drei diskutiert.

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



132. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen III¹⁾

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

von A. Hunger, J. Kebrle, 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-

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 Phenyllessigsäure in Dioxan hergestellt werden. Im Gegensatz zur Reaktion mit o-Phenylendiamin muss bei der Umsetzung des Nitrodiamins I jedoch ein

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

UV.-Absorptionsspektren

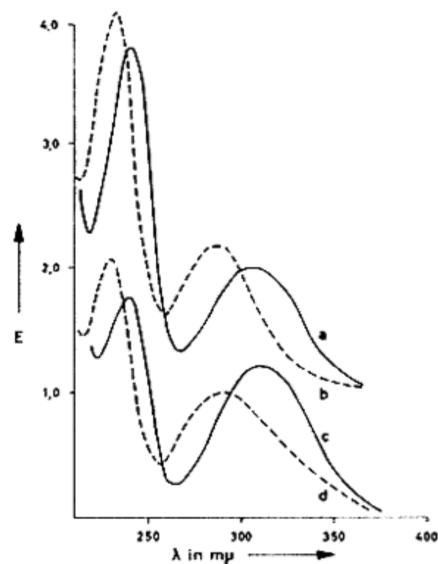


Fig. 1.

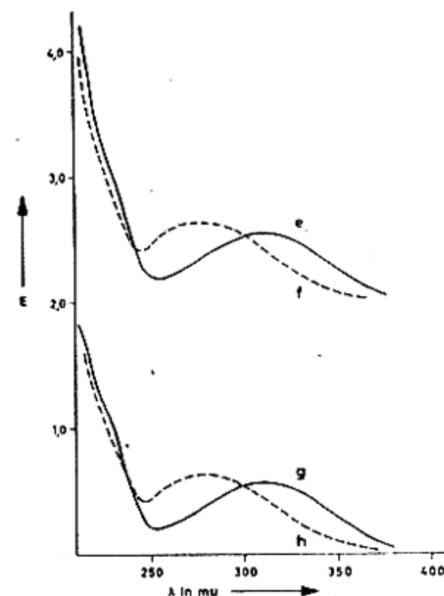


Fig. 2.

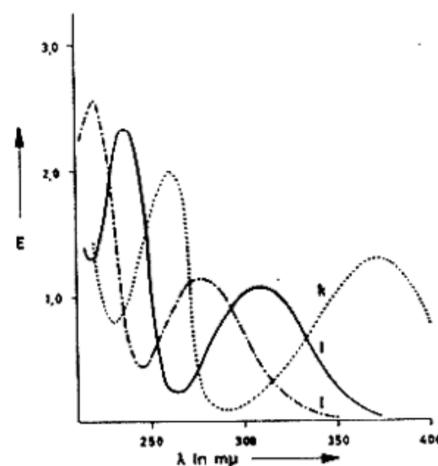


Fig. 3

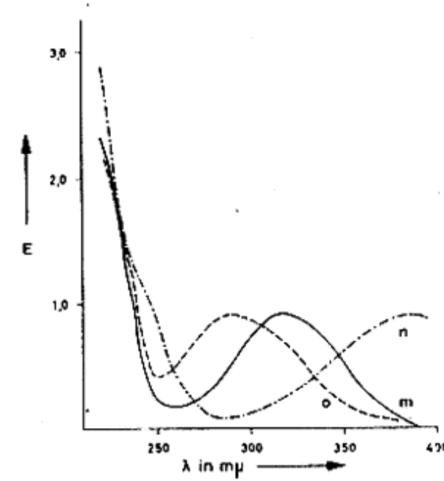


Fig. 4

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-Chlorphenylelessigsäure (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 $96-97^\circ$ 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 $87-89^\circ$ 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. $77-78^\circ$ als Hydrochlorid in reinem Zustand gewinnen. Ihr UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol besitzt ein Maximum bei $320 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5500$) (Fig. 2).

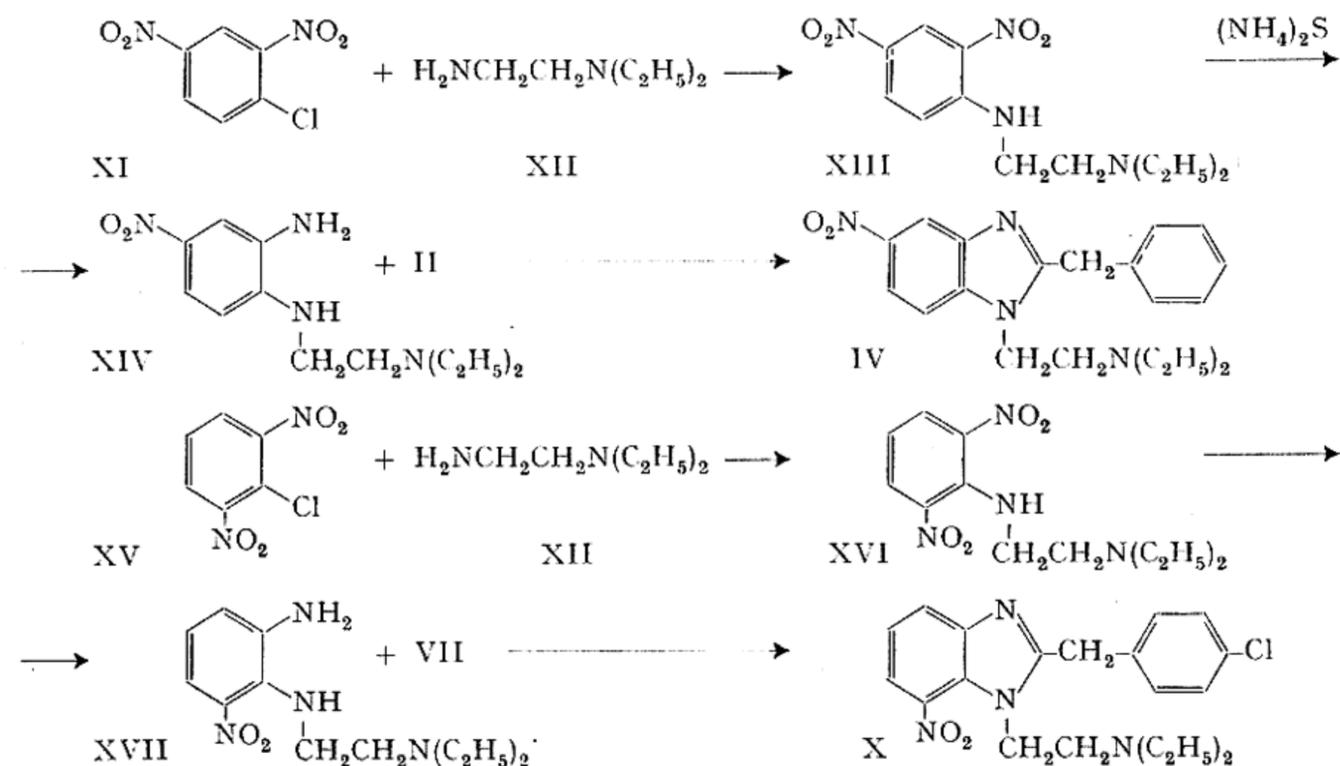
Um die Konstitution der erhaltenen Basen A, B und C festlegen zu können, muss je ein Vertreter der beiden Isomerenpaare auf eindeutigen Wege hergestellt werden. Dies kann wie folgt erreicht werden:

2. Ringschluss von 2-Aminoalkylamino-nitro-anilinen mit Iminoäther-hydrochloriden von Phenylelessigsäuren. – 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 Phenylelessigsäure 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. $87-89^\circ$. Damit muss die Base A die Struktur V besitzen.

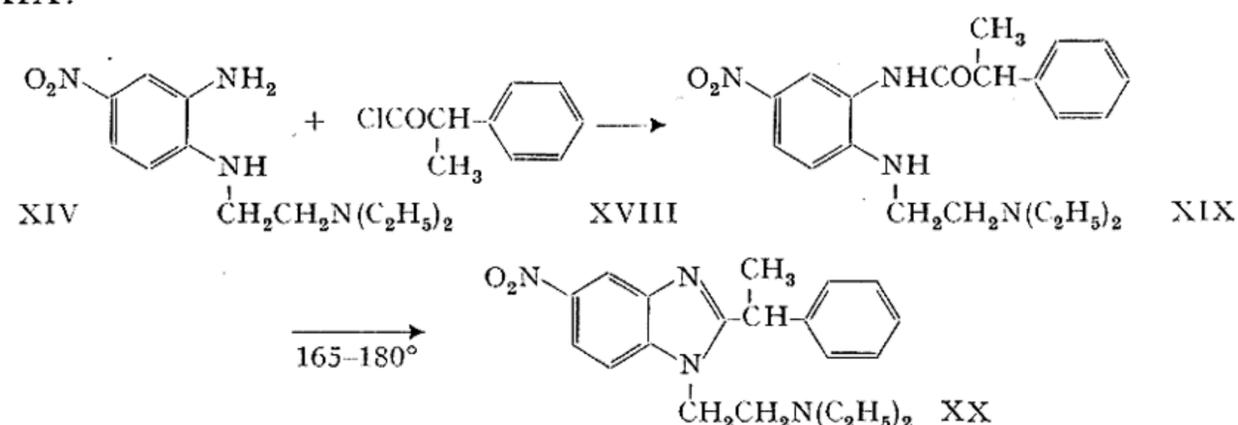
Die Konstitution der Base C geht aus der nachstehenden Synthese hervor: 2,6-Dinitrochlorbenzol wird mit β -Diäthylamino-äthylamin zu XVI umgesetzt. Daraus erhält man durch partielle Reduktion das Nitrodiamin XVII. Dieses kann mit dem Iminoäther-hydrochlorid von p-Chlorphenylelessigsäure (VII) zum 7-Nitro-benzimidazol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

²⁾ Die Verbindung XIV ist bereits von H. HIPPECHEN, 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.



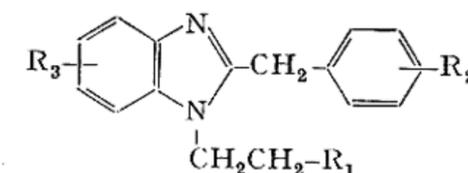
3. Ringschluss von 2-Aminoalkylamino-5-nitro-phenylacetylaniliden. - Die vorstehend beschriebene Ringschlussmethode für die Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-nitro-benzimidazolen verläuft dann mit unbefriedigenden Ausbeuten, wenn die Methylene-Gruppe des Benzyl-Restes durch eine oder zwei Alkyl-Gruppen 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-nitro-anilin (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 Alkyl-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



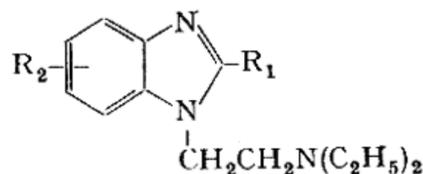
(Anmerkungen s. S. 1038)

| Verbindung | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bruttoformel ^{a)} | Smp. ^{b)} Base °C | Smp. ^{b)} Hydrochl. °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 | ∅ |
| 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 | ∅ |
| 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)} | ∅ |
| 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/ 162-164 ^{d)} | 1000 |
| 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 |
| XI | -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) ₉ 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 |
| I | -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 | ∅ |
| 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 ₂₆ N ₄ O ₂ | 78-80 | 210-211 | ∅ |
| 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 | ∅ |
| 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)

| Verbindung | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bruttoformel ^{a)} | Smp. ^{b)} Base °C | Smp. ^{b)} Hydrochl. °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 | ∅ |
| 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. | ∅ |
| LXIII | -N(C ₂ H ₅) ₂ | -H | -5-NH ₂ | C ₂₀ H ₂₆ N ₄ | - | 280-283 | ∅ |
| LXIV | -N(C ₂ H ₅) ₂ | -4'-Cl | -5-NH ₂ | C ₂₀ H ₂₅ N ₄ Cl | 83-87 ^{g)} | - | ∅ |
| LXV | -N(C ₂ H ₅) ₂ | -4'-CH ₃ | -5-NH ₂ | C ₂₁ H ₂₈ N ₄ | 80-82 ^{g)} | 202-203 | ∅ |
| 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)} | ∅ |
| 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 ^{l)} | - | ∅ |
| LXIX | -N(C ₂ H ₅) ₂ | -4'-Cl | -7-NH ₂ | C ₂₀ H ₂₅ N ₄ Cl | - | 190-192 | ∅ |

Tabelle 2



| Verbindung | R ₁ | R ₂ | Bruttoformel ^{a)} | Smp. ^{b)} Base °C | Smp. ^{b)} Hydrochl. °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 |
| LXXII | -CH(CH ₃)C ₆ H ₄ -4'-OCH ₃ | -5-NO ₂ | C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ | - | 237-240 | 50 |
| LXXIII | -CH=CH-C ₆ H ₅ | -5-NO ₂ | C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 104-105 | 250-252 | ∅ |
| LXXIV | -CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅ | -5-NO ₂ | C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ | - | 184-185 | ∅ |
| LXXV | -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 |
| LXXVI | -CH ₂ -(α-Naphtyl) | -5-NO ₂ | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ | - | 225-226 | 0,5 |
| LXXVII | -CH ₂ -2'-C ₅ H ₄ N | -5-NO ₂ | C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₂ | 98-100 | 198-200 | 0,2 |
| LXXVIII | -CH ₂ -2'-C ₄ H ₃ S | -5-NO ₂ | C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ | - | 198 | 1 |
| LXXIX | -CH ₂ -(α-Naphtyl) | -6-NO ₂ | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 99 | 252 | ∅ |

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.

g) Kristallisiert mit einer Mol. Kristallwasser.

h) Trihydrochlorid.

f) Trübungspunkt der 10-proz. wässrigen Lösung.

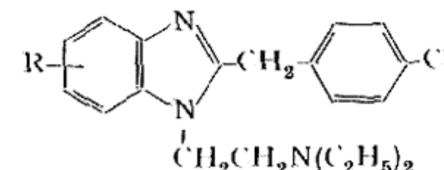
l) Sdp. bei 0,07 Torr im Kugelrohr.

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

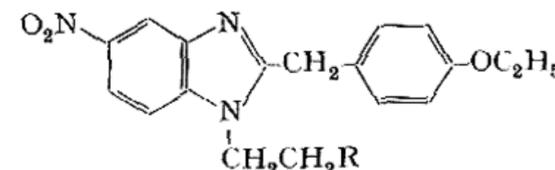


| R | -H | -4-NO ₂ | -5-NO ₂ | -6-NO ₂ | -7-NO ₂ |
|------------------------------------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Analgesie Maus s.c. Morphin = 1 | 0,1 | ∅ | 3 | 0,1 | ∅ |

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 |

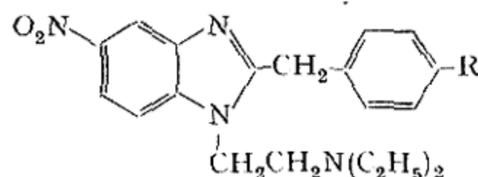
der β-Diäthylamino-äthyl-Rest. Verlängert man die Seitenkette oder ersetzt man die Diäthylamino-Gruppe durch andere basische Reste, so fällt die Wirkung sehr stark ab.

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 s.c. 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 s.c. 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 s.c. Morphin = 1 | 2 | 10 | 20 | | 50 | 1 |

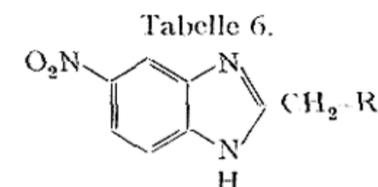
gefunden worden¹). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirkung der Analgetica aus der Benzimidazol-Reihe weitgehend von der Aminoalkylgruppe in 1-Stellung, vom Substituenten in para-Stellung des Benzyl-Restes sowie von der Nitrogruppe in 5-Stellung bestimmt wird. Das bisher wirksamste Derivat 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 Iminoätherhydrochlorid von Phenyllessigsäure (II). Eine Lösung von 17,5 g Benzylcyanid (0,15 Mol) in 8,7 g Äthanol wird unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, 12 Std. bei Zimmertemp. stengelassen 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. 3N) 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, salzsauren wässrigen 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: $\lambda_{\max} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon_1^1 = 17700$); $\lambda_{\max} = 312 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12000$) (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:



| 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 -Naphthyl) | 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 Iminoätherhydrochlorid von p-Chlorphenyllessigsäure (VII). 148 g p-Chlorbenzylcyanid werden in 750 ml Chloroform, die 57 ml Alkohol enthalten, gelöst. Die Lösung wird unter Kühlen 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 5N 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: $\lambda_{\max} = 222 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21800$); $\lambda_{\min} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 2100$); $\lambda_{\max} = 320 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7900$).

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 3 l abs. Dioxan, wird bei 60° unter Rühren eine möglichst konzentrierte Lösung von 68 g Natriumäthylat 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.-Absorptionsspektren 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 erhaltene 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).

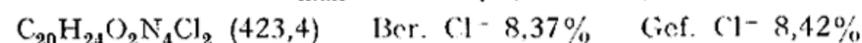
Der Quotient $\epsilon_{210\text{ m}\mu}/\epsilon_{2310\text{ m}\mu}$ beträgt beim 6-Nitro-Isomeren 1,47 und beim 5-Nitro-Derivat 2,74; der Wert für Gemische liegt entsprechend dazwischen. In Tab. 7 sind die Resultate einiger Versuche bei Variation von Lösungsmittel und Temperatur zusammengestellt.

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 |

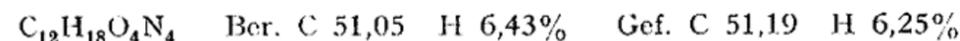
1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-p-chlorbenzyl-4-nitro-benzimidazol (IX) aus 2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol (VIII). Die Lösung von 40,2 g 2-p-Chlorbenzyl-4(7)-nitro-benzimidazol in 580 ml Dioxan wird mit 5,8 g fein gepulvertem Natriumamid versetzt. Unter Rühren bei 60° werden zur Reaktionsmischung 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 2N Natronlauge gewaschen. Die ätherische Lösung wird mit kleinen Portionen 0,5N 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).

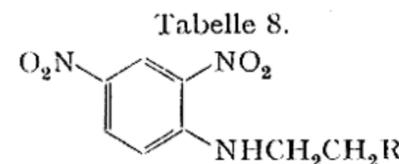


Die das andere Isomere enthaltende Mutterlauge wurde nicht weiter bearbeitet.

N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII). Zu 405 g 2,4-Dinitrochlorbenzol (XI) (2,0 Mol) in 1,25 l Alkohol werden bei 70° unter Rühren 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 15N 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.



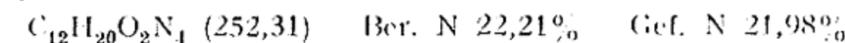
Auf ähnliche Weise können die folgenden 2,4-Dinitroanilin-Derivate hergestellt werden:



| 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 ₅) ₂ | C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄ | 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 ₅) ₂ NCH ₃ | C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ | 120–121 | 234–236 |

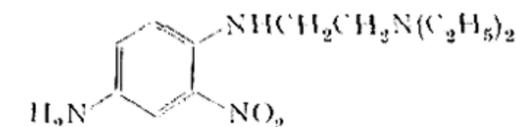
2-(β -Diäthylamino-äthylamino)-5-nitro-anilin (XIV) aus N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII). In die Suspension von 350 g N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII) (1,24 Mol) in 2,5 l Alkohol und 680 ml 15N Ammoniak werden bei 40–50° innert 2–4 Std. ca. 170 g H₂S eingeleitet (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 5N HCl getropft (dabei wird weiteres H₂S frei!). Die saure Lösung wird durch Filtration vom ausgeschiedenen Schwefel befreit und durch Zugabe von 15N Ammoniak auf pH 5–6 gestellt. Man lässt bei 0° ankrystallisieren, nutsch 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 ($\epsilon = 11200$) und 277 m μ ($\epsilon = 8100$).



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

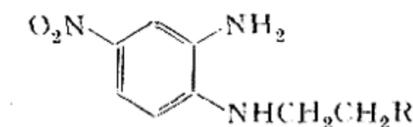
HIPPCHEN⁶) hat ebenfalls die partielle Reduktion von N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitro-anilin (XIII) beschrieben. Bei Verwendung von NaHS und SnCl₂ als Reduktionsmittel erhielt er zwei Produkte, nämlich eine kristalline, rotbraune Base vom Smp. 65–68° (Hydrochlorid Smp. 215°) und eine nicht gereinigte 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 ₅) ₂ | C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ | 144–145 | 225–227 |
| -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ | C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ | — | 199–200 |
| -N(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₃ | C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ | 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 Phenyllessigsäure-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 Phenyllessigsäure-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. $87-89^\circ$. UV.-Spektrum: in Alkohol Maxima bei $310 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 10200$) und $242 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27900$); in 0,1N HCl Maxima bei $286 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11800$) und $233 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 30800$) (s. Fig. 1).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4$ (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 erhaltene Hydrochlorid schmilzt bei $199-201^\circ$.

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 Rühren 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 ausgefällte 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 Rühren 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 Hyslo 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 ausgefällte 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. $75-77^\circ$. Das Hydrochlorid schmilzt bei $118-120^\circ$.

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-Chlorphenyllessigsäure (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

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

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}_2$ (423,4) Ber. Cl- 8,37% Gef. Cl- 8,39%

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-Köhle (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. $86-89^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (370,48) Ber. C 68,08 H 8,16% Gef. C 68,21 H 8,08%

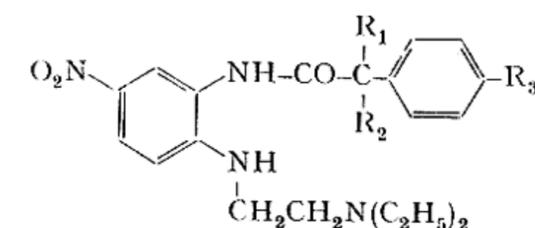
Das Trihydrochlorid schmilzt bei $245-248^\circ$.

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 2N 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 Essigesterauszug eingedampft. Der Rückstand gibt aus Essigester-Petroläther 14 g 1-(β -Diäthylamino-äthylamino)-2-(α -phenyl-propionylamino)-4-nitro-benzol (XIX) vom Smp. $131-132^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_4$ (384,47) Ber. C 65,60 H 7,34 O 12,48% Gef. C 65,48 H 7,39 O 12,59%

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 ₂ H ₅ | -H | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 152-154 | 175-177 |
| -CH ₃ | -CH ₃ | -H | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 136-137 | - |
| -H | -CH ₃ | -OCH ₃ | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ 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 $165-180^\circ$ 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 $252-255^\circ$ (unter Zers.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4\cdot\text{HCl}$ (402,94) Ber. C 62,60 H 6,75 Cl 8,80% Gef. C 62,69 H 6,92 Cl 8,58%

⁷⁾ Org. Synth. 32, 23 (1952).

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