

- 5 Dissertation *D. Eichler*, Marburg 1965.
- 6 Vgl. H. Böhme und M. Haake in H. Böhme und H. G. Viehe, *Iminium Salts in Organic Chemistry*, Bd. 1, S. 107, J. Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto 1976.
- 7 H. Böhme und M. Haake, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 705, 147 (1967).
- 8 H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, *Chem. Ber.* 92, 1599 (1959); Dissertation *E. Tippmann*, Marburg 1974.
- 9 H. Böhme, A. Dick und G. Driesen, *Chem. Ber.* 94, 1879 (1961); H. Böhme, J.-P. Denis und H.-J. Drechsler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1447.
- 10 Dissertation *A. Ingendoh*, Marburg 1977.
- 11 H. Böhme und G. Lerche, *Chem. Ber.* 100, 2125 (1967).
- 12 H. Böhme und K. Hartke, *Chem. Ber.* 93, 1310 (1960).
- 13 Dissertation *U. Bomke*, Marburg 1969.
- 14 J.A. Gautier, M. Mioque und J.M. Vierfond, *C.R. Acad. Sci. Ser. C.* 265, 1274 (1967).

[Ph 394]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 047-052 (1982)

## Antibakterielle Wirkstoffe, 6. Mitt.<sup>1)</sup>

### 2,4-Unsymmetrisch dialkylierte Pyrimido[1,2-a]benzimidazole

Alfred Kreutzberger<sup>\*)\*\*)</sup> und Manfred Leger<sup>\*\*\*)</sup>

<sup>\*\*)</sup>Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und <sup>\*\*\*)</sup> Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)  
Eingegangen am 25. Februar 1981

---

Durch Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (**1**) mit 2,4-Hexandion (**2a**) entsteht das Isomerenpaar **3a/3b**, mit 6-Methyl-2,4-heptandion (**2b**) das Isomeregemisch **3c/3d**, während mit 1-Phenyl-2,4-pentandion (**2c**) die Isomere **3e** und **3f** gebildet werden. Die Trennung der Isomere ist durch Säulenchromatographie, die Strukturfestlegung auf spektroskopischem Wege, möglich. 2-Imino-2*H*-s-triazino[2,1-*b*]benzoxazol weist antibakterielle Wirksamkeit auf.

#### Antibacterial Drugs, VI: 2,4-Unsymmetrically Dialkylated Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles

Condensation of 2-aminobenzimidazole (**1**) with 2,4-hexanedione (**2a**) leads to the pair of isomers **3a/3b**. Condensation with 6-methyl-2,4-heptanedione (**2b**) yields the isomers **3c/3d**, while with 1-phenyl-2,4-pentanedione (**2c**) the isomers **3e** and **3f** are formed. The isomers can be separated by column chromatography. Their structures were determined by spectroscopic means. 2-Imino-2*H*-s-triazino[2,1-*b*]benzoxazole exhibits antibacterial activity.

---

Durch das in jüngerer Zeit zur Entwicklung neuer antiviraler<sup>2)</sup>, tumorhemmender<sup>3)</sup> und muskelrelaxierender<sup>4)</sup> Wirkstoffe herangezogene Aminomethinylierungsverfahren ist insbesondere

ein neuer Weg zu tricyclischen Systemen, wie s-Triazino[2,1-b]benzthiazolen und s-Triazino[1,2-a]benzimidazolen, erschlossen worden<sup>5)</sup>. Das analog entwickelte 2-Imino-2*H*-s-triazino[2,1-b]benzoxazol<sup>6)</sup> hat sich als wirksam gegen *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* herausgestellt. Im Hinblick auf das häufige Auftreten auch anderer sechsgliedriger Heterocyclusen in antibakteriellen Wirkstoffen, wie in dem tuberkulostatisch wirksamen Ethionamid<sup>7)</sup> oder verschiedenen systemisch wirksamen Pyrimidylhydrazonen<sup>8)</sup>, sind entsprechende Partialstrukturen in unsere Untersuchungen einbezogen worden.

Diese Konzeption hat in Verfolg unserer Cyclisierungsreaktionen an Amidinstrukturen durch die zu den Pyrimido[1,2-a]benzimidazolen **3** führende Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (**1**) mit  $\beta$ -Diketonen **2** verwirklicht werden können. Unter Verwendung von 2,4-Hexandion (**2a**), 6-Methyl-2,4-heptandion (**2b**) und 1-Phenyl-2,4-pentandion (**2c**) erwies es sich hierbei verfahrensmäßig als optimal, die Cyclisierung in Xylol<sup>9)</sup> in azeotroper Destillationsweise durchzuführen. Die Vervollständigung der Reaktion machte jeweils eine Reaktionszeit von 8 h erforderlich.

Aufgrund des unsymmetrischen Aufbaus der  $\beta$ -Diketone **2** war zu erwarten, daß als Reaktionsprodukt ein Isomerengemisch anfallen würde. Diese Erwartung wurde dünn-schichtchromatographisch bestätigt. Die Trennung des Isomerengemisches erfolgte jeweils nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) mit Hilfe der Säulenchromatographie.

Die Struktur der erhaltenen Isomere **3** konnte durch vergleichende <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie festgelegt werden. Hierzu konnte auf das bekannte 2-Methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol und die Grundkorrelationen zwischen Haftstellen am Ringsystem und Kopplungskonstanten<sup>10,11)</sup> zurückgegriffen werden. Die Methylgruppe an C-2 erscheint als Singulett bei  $\delta = 2.67$  ppm, das Proton an C-3 absorbiert als Dublett bei  $\delta = 7.05$  ppm, das Proton an C-4 ebenso als Dublett bei  $\delta = 9.36$  ppm, und dazwischen findet sich das Multipllett der Ringprotonen. Hieraus ist ersichtlich, daß es in diesem Verbindungstyp nur zu einer 3,4-Kopplung mit einem relativ hohen Wert von  $J = 6.8$  Hz für die Kopplungskonstante kommt. Aus der Grundverbindung, dem Pyrimido[1,2-a]benzimidazol, geht hervor, daß der Wert einer H-3,4-Kopplung ( $J = 6.5$  Hz) bedeutend größer als der einer H-2,3-Kopplung ( $J = 4.0$  Hz) oder einer H-2,4-Kopplung ( $J = 2.0$  Hz) ist<sup>10)</sup>. Die Positionen der Peaks stimmen dabei mit den Daten überein, die für verwandte Systeme gefunden wurden<sup>11-14)</sup>.

Diese Basiskorrelationen lassen sich der Strukturbestimmung der unsymmetrisch substituierten Pyrimido[1,2-a]benzimidazole **3** zugrunde legen. Das Isomerenpaar **3e/3f** bietet sich als Beispiel besonders deshalb an, weil im Bereich der Alkylprotonen nur wenige Signale zu erwarten sind. Ferner sind beide Substanzen für diese Untersuchungen zusätzlich in deuteriertem Chloroform gemessen worden, um eine Beeinträchtigung der Auswertung durch Lösungsmittelpicks auszuschließen.

**3e** zeigt ein angespaltenes Singulett bei  $\delta = 2.9$  ppm, dessen Integral auf 3 Protonen hindeutet. Ein nicht angespaltenes Singulett findet sich bei  $\delta = 4.2$  ppm, hervorgerufen von 2 Protonen, die der Methylengruppe des Benzylsubstituenten zuzuordnen sind. Ein weiteres angespaltenes Singulett bei  $\delta = 6.4$  ppm wird von dem Proton an C-3 hervorgerufen. Der Computerausdruck der gemessenen Verbindung **3e** hält für die beiden angespaltenen Singulettis je 2 Werte fest:

ppm	Hz	J	ppm	Hz	J
2.922	175.323	0.916	6.484	389.099	0.916
2.906	174.407		6.469	388.183	

Dieses Resultat bedeutet eine Kopplung der Protonen der Methylgruppe mit demjenigen an C-3 mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 0.916$  Hz, hervorgerufen durch die größere Nähe der Benzimidazolpartialstruktur zum C-4-Substituenten und somit verminderter Abschirmung.

Im Gegensatz dazu finden sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3f** in dem für die Strukturzuordnung relevanten Bereich nur einfache Singulets. So absorbieren die Protonen der Methylgruppe bei  $\delta = 2.5$  ppm, die der Methylengruppe des Benzylrestes bei  $\delta = 4.6$  ppm und das Proton an C-3 bei  $\delta = 6.2$  ppm. Die bereits bei den symmetrisch substituierten Pyrimidobenzimidazolen<sup>15)</sup> gemachte Beobachtung, daß Signale der Protonen von Substituenten an C-4 in tieferem Feld registriert werden als solche von Substituenten an C-2, fließt hier ebenfalls in die Strukturbestimmung ein.

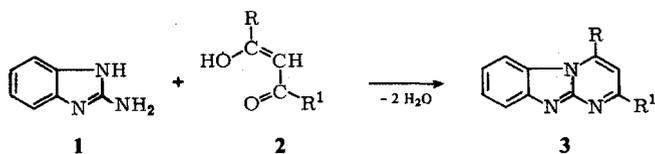
Werden nun die gewonnenen Erkenntnisse zur Auswertung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **3e** herangezogen, so führen das Auftreten einer Kopplung der Methylprotonen mit dem Proton an C-3 und die Tieffeldverschiebung des Resonanzsignals der Methylgruppe bzw. die Hochfeldverschiebung des Signals der Methylengruppierung (im Vergleich zu **3f**) zu dem Schluß, daß in **3e** das 2-Benzyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol vorliegt. Entsprechend ist dann **3f** die Struktur des 4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazols zuzuordnen.

Die Multipletts der beiden isomeren Verbindungen **3e** und **3f** zwischen  $\delta = 7-8$  ppm lassen sich aus den in  $\text{CDCl}_3$  gemessenen Spektren weniger gut auswerten, da das Lösungsmittel im gleichen Bereich absorbiert. Anhand der in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  aufgenommenen Spektren läßt sich aus dem Integral eine Protonenzahl von 9 ermitteln, wobei 5 Protonen dem Benzylrest und die restlichen 4 Protonen dem Benzolring im Pyrimidobenzimidazolgerüst zuzuordnen sind.

Der massenspektrometrische Abbau von **3e** und **3f** zeigt Unterschiede hinsichtlich der Substituenten in 2- und 4-Stellung. Im Massenspektrum von **3f** ist der Molpeak gleichzeitig Basispeak, M-1 beträgt 24 %. Bei **3e** wird der Basispeak durch den M-1-Peak repräsentiert, der Molpeak hat eine relative Intensität von 83 %. Die nächste intensive Peakgruppe wird durch den Verlust des Restes in 4-Stellung hervorgerufen, bei **3e** =  $273 - 15 = 258$ , bei **3f** =  $273 - 91 = 182$ . Das durch Umlagerung zum 7-Ring stabilisierte Ion zeigt anschließende Eliminierung von HCN und führt zu  $m/e$  155, die Abspaltung eines Wasserstoffradikals zu  $m/e$  181 (bei **3f**) und zu  $m/e$  257 (bei **3e**). Die Zusammensetzung der erzeugten wesentlichen Ionen wurde durch Präzisionsmassenbestimmung bestätigt (Tab. 1).

**Tab. 1:** Ergebnis der exakten Massenbestimmung des massenspektrometrischen Abbaus von

Bruttoformel	ber. Masse in u	gef. Masse in u	Diff. in mu
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3$	273.1266	273.1252	1.4
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3$	272.1187	272.1182	0.5
$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3$	258.1031	258.1024	0.7
$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3$	257.0953	257.0950	0.3
von			
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3$	273.1266	273.1260	0.6
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3$	272.1187	272.1187	0.0
$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3$	182.0718	182.0716	0.2
$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2$	155.0609	155.0609	0.0



2	R	R <sup>1</sup>	3	R	R <sup>1</sup>
a	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
c	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
			d	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
			e	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
			f	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>1)</sup>

### 2-Ethyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**3a**)

Eine Lösung von 2.66 g (20 mmol) 2-Aminobenzimidazol (**1**) in 90 ml Xylol wurde langsam mit 4.56 g (40 mmol) 2,4-Hexandion (**2a**) versetzt und anschließend 8 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Aus Aceton/Ligroin (90°) (6:1) gelbes Kristallisat, das auf eine Kieselgelsäule mit Aceton als mobiler Phase aufgebracht wurde. Die erste Fraktion (gelbe Fluoreszenz im langwelligen UV-Licht) wurde nach Abziehen des Acetons erneut umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (27 % d. Th.); Schmp. 185°; feine blaßgelbe Nadelchen. – IR (KBr): 3055 (CH), 2960, 2930, 2870 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1660, 1610, 1550 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.31 (t; 3H, 2-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.85 (q; 2H, 2-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.02 (s; 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.94 (s; 1H, 3-H), 7.2–8.2 (m; 4H, 6-9-H). – MS (70eV): m/e = 211 (55%; M<sup>+</sup>), 210 (100%; M-H), 196 (32%; 211-CH<sub>3</sub>), 183 (49%; 211-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 156 (30%; 183-HCN). C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (211.3) Ber.: C 73.9 H 6.20 N 19.9; Gef.: C 73.8 H 6.17 N 19.9.

### 4-Ethyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**3b**)

Nach dem vollständigen Entfernen von **3a** aus der Kieselgelsäule wurde eine weitere Fraktion gesammelt, die ebenfalls im langwelligen UV-Licht gelb fluoreszierte. Aus Aceton/Ligroin (90°) (6:1) dünne gelbliche Nadelchen vom Schmp. 190°. Ausb. 0.9 g (22 % d. Th.). – IR (KBr): 2970, 2935, 2880 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1665, 1600, 1530 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.44 (t; 3H, 4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.67 (s; 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.38 (q; 2H, 4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.86 (s; 1H, 3-H), 7.2–8.2 (m; 4H, 6-9-H). – MS (70eV): m/e = 211 (92%; M<sup>+</sup>), 210 (100%; M-H), 196 (91%; 211-CH<sub>3</sub>), 182 (87%; 210-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 155 (87%; 182-HCN). C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (211.3) Ber.: C 73.9 H 6.20 N 19.9; Gef.: C 74.1 H 6.15 N 20.0.

**2-Isobutyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3c)**

1.33 g (10 mmol) **1** wurden in 50 ml Xylol gelöst, mit 1.8 g (13 mmol) **2b** versetzt und nach 1 h Rühren bei Raumtemp. 8 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Auf das Abdestillieren des Lösungsmittels folgte ein mehrstündiges Behandeln der erhaltenen Substanz in einem Soxhlet-Extraktor mit Xylol. Durch anschließende SC wurde zunächst ein Produkt erhalten, das in blaßgelben bis farblosen Nadeln aus einem Aceton-Ligroin (90°)-Gemisch (7:1) auskristallisierte. Ausb. 0.5 g (23 % d. Th.); Schmp. 124°. – IR (KBr): 3025 (CH), 2950, 2920, 2870 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1655, 1605, 1540 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 0.97 (d; 6H, 2-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.16 (m; 1H, 2-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.73 (d; 2H, 2-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.04 (s; 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.90 (s; 1H, 3-H), 7.2–8.3 (m; 4H, 6-9-H). – MS (70 eV): m/e = 239 (26 %; M<sup>+</sup>), 224 (33 %; 239 – CH<sub>3</sub>), 197 (100 %; 239 – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>, m\* gef. 162.5, ber. 162.38), 181 (17 %; 224 – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 156 (22 %; 197 – CH<sub>3</sub>CN). C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (239.3) Ber.: C 75.3 H 7.16 N 17.6; Gef.: C 75.0 H 7.12 N 17.2.

**4-Isobutyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3d)**

Die Fortsetzung der sc Trennung von **3c** führte zu einer weiteren Substanz, aus Aceton/Ligroin (90°) (5:1) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 185°. Ausb. 0.7 (29 % d. Th.). – IR (KBr): 3050 (CH), 2975, 2955, 2860 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1655, 1610, 1540 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.68 (d; 6H, 4-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.93 (m; 1H, 4-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.60 (s; 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.22 (d; 2H, 4-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.85 (s; 1H, 3-H), 7.3–8.2 (m; 4H, 6-9-H). – MS (70 eV): m/e = 239 (100 %; M<sup>+</sup>), 224 (20 %; 239 – CH<sub>3</sub>), 197 (85 %; 239 – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>, m\* gef. 162.5, ber. 162.38), 182 (13 %; 224 – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>), 156 (27 %; 197 – CH<sub>3</sub>CN). C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (239.3) Ber.: C 75.3 H 7.16 N 17.6; Gef.: C 75.0 H 7.11 N 17.4.

**2-Benzyl-4-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3e)**

Zu einer Lösung von 2.66 g (20 mmol) **1** in 90 ml Xylol wurden 3.52 g (40 mmol) **2c** tropfenweise zugesetzt und 8 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte gemäß **3a**. Feine gelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin (90° (5:1); Ausb. 1.8 g (33 % d. Th.); Schmp. 213°. – IR (KBr): 3035 (CH), 1660, 1600, 1550 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR a) (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.91 (s\*; 3H, J = 0.9 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 4.20 (s; 2H, 2-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.48 (s\*; 1H, J = 0.9 Hz, 3-H) b) ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3.01 (s\*; 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 4.17 (s; 2H, 2-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.87 (s; 1H, 3-H), 7.3–8.3 (m; 9H, 6-9-H, 2-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), \*angespalten. – MS (70 eV): m/e = 273 (83 %; M<sup>+</sup>), 272 (100 %; M – H), 258 (36 %; 273 – CH<sub>3</sub>), 257 (16 %; 272 – CH<sub>3</sub>). C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (273.3) Ber.: C 79.1 H 5.53 N 15.4; Gef.: C 78.8 H 5.25 N 15.3.

**4-Benzyl-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3f)**

Analog **3b** aus Aceton/Ligroin (90°) (5:1) gelbe Nadeln, Schmp. 192°. Ausb. 2.0 g (36 % d. Th.). – IR (KBr): 3050 (CH), 1650, 1600, 1540 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR a) (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.56 (s; 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4.65 (s; 2H, 4-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.22 (s; 1H, 3-H); b) ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2.55 (s; 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4.83 (s; 2H, 4-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.48 (s; 1H, 3-H), 7.2–8.2 (m; 9H, 6-9-H, 4-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS (70 eV): m/e = 273 (100 %; M<sup>+</sup>), 272 (24 %; M – H), 182 (43 %; 273 – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 155 (19 %; 182 – HCN). C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> Ber.: C 79.1 H 5.53 N 15.4; Gef.: C 78.8 H 5.21 N 15.3.

**Literatur**

\*\*\*\*) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Philadelphia College of Pharmacy and Science. Philadelphia, Pennsylvania/USA, August 1979.

- 1 S. Mitt. A. Kreutzberger und K. Burgwitz, Chem. Ztg. 104, 175 (1980).
- 2 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Tetrahedron 32, 1073 (1976).
- 3 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 115 (1979).
- 4 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arzneim. Forsch. 30, 232 (1980).
- 5 A. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 794 (1976).
- 6 A. Kreutzberger und A. Tantawy, Publikation in Vorbereitung.
- 7 D. Libermann, N. Rist, F. Grumbach, M. Moyeux und S. Cals, C. R. Acad. Sci. 242, 2409 (1956).
- 8 Fujisawa Pharm. Co. Ltd. (Erf: M. Ohara, Y. Haraoka und A. Sugihara), Jap. Pat. 14, 246 (21. Juli 1964); C. A. 61, 16075f (1964).
- 9 W. Ried und W. Müller, J. Prakt. Chem. 8, 132 (1959).
- 10 L. M. Werbel, A. Curry, E. F. Elslager, C. A. Hess, M. P. Hutt und C. Youngstrom, J. Heterocycl. Chem. 6, 787 (1969).
- 11 W.W. Paudler und J.E. Kuder, J. Org. Chem. 31, 809 (1966).
- 12 W.W. Paudler und L.S. Helmick, J. Heterocycl. Chem. 3, 269 (1966).
- 13 Y. Makisumi, H. Watanabe und K. Tori, Chem. Pharm. Bull., 12, 204 (1964).
- 14 Ph.D. Thesis, J.L. Vidal, Université de Montpellier, 1968.
- 15 A. Kreutzberger und M. Leger, J. Heterocycl. Chem. (im Druck). [Ph 395]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 052-056 (1982)

### Untersuchungen zur Eiweißbindung von Arzneistoffen durch kontinuierliche Ultrafiltration, 3. Mitt.<sup>5)</sup>

## Eiweißbindung von blutgerinnungshemmenden Tetrensäuren

Klaus Rehse\*, Madeleine Rothe\*\* und Manfred Kühn

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4,  
1000 Berlin 33  
Eingegangen am 27. Februar 1981

---

Die Eiweißbindung von fünf blutgerinnungshemmenden Tetrensäuren an menschliches Serumalbumin wurde durch kontinuierliche Ultrafiltration bestimmt. Die wirkungsstärksten Substanzen zeigten auch die stärkste Eiweißbindung, wobei **5** in der Größenordnung von Phenprocoumon gebunden wird. Trotz der starken Proteinbindung zeigen die Tetrensäuren raschen Wirkungseintritt und relative kurze Wirkungsdauer.

### Protein Binding of Drugs Determined by Continuous Ultrafiltration, III: Protein Binding of Anticoagulant Tetrionic Acids

The binding of five anticoagulant tetrionic acids to human serum albumin has been determined by continuous ultrafiltration. The most active compounds show the strongest binding. Compound **5** is bound as strongly as phenprocoumon. In spite of their strong binding, the tetrionic acids investigated exhibit a quick onset and a short duration of their anticoagulant activity.

---