

den: Während die unbestrahlten Blätter sehr fein und durchscheinend sind, sehen die bestrahlten kräftig grün aus und sind viel dicker. Der unter Glas mit ultravio-

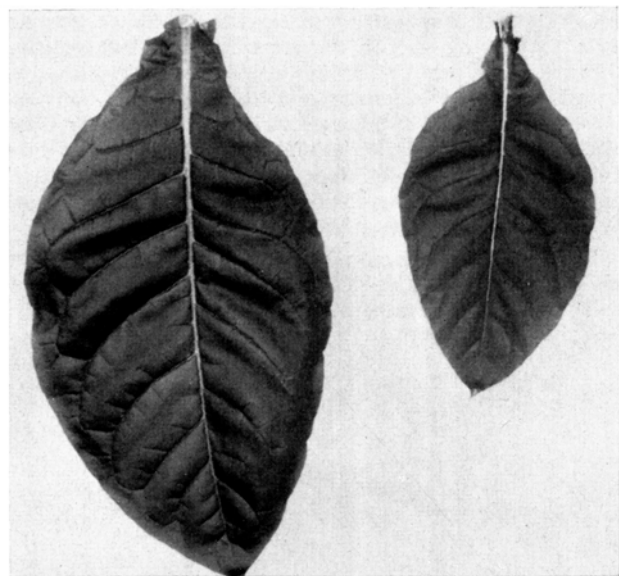


Abb. 2. Links 10. Blatt der mit UV bestrahlten, rechts 10. Blatt der unbestrahlten Pflanze.

lettem Licht bestrahlte Tabak steht somit in seiner Erscheinungsform dem Freilandtabak viel näher als den üblichen Gewächshaustabaken.

A. FREY-WYSSLING und S. BÄBLER

Institut für Allgemeine Botanik, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 25. Juni 1957.

Summary

Tobacco, cultivated under glass, does not produce any rutin and only about a seventh of the normal amount of chlorogenic acid. UV-treatment increases the formation of chlorogenic acid up to the normal level, while the synthesis of rutin cannot be stimulated. In addition there is a conspicuous morphogenetic influence in the UV-treated plants.

Synthese basisch substituierter, analgetisch wirksamer Benzimidazol-Derivate¹

Im Verlaufe unserer synthetischen Arbeiten stellten wir schon vor einigen Jahren 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-benzimidazol (I) her, für das eine gewisse analgetische Wirksamkeit gefunden wurde. Bei Abwandlung und Einführung weiterer Substituenten liess sich nun überraschenderweise durch eine zusätzliche Nitrogruppe in 5-Stellung des Benzimidazolkerns eine entscheidende Verstärkung der analgetischen Aktivität erzielen. Besonders markant war dieser Effekt, wenn auch in den Benzylrest weitere Substituenten, wie Halogen-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, eingeführt wurden, wie aus der nachstehenden Mitteilung zu entnehmen ist².

Für die Synthese solcher Benzimidazol-Derivate haben sich vor allem die beiden Wege a) und b) bewährt (s. Formeln).

o-Phenylendiamin I ($R_4 = H$) lässt sich durch Reaktion mit dem Iminoäther-hydrochlorid der Phenyllessigsäure II ($R_3 = H$) in Dioxan oder Chloroform bei Temperaturen unter 50° in sehr schonender Weise in 2-Benzyl-benzimidazol III ($R_3 = R_4 = H$) überführen³. Sofern III im Benzimidazolkern keine weiteren Substituenten mehr aufweist ($R_4 = H$), oder wenn dieser in 4,7- oder 5,6-Stellung zwei gleiche Substituenten besitzt, kann bei der Alkylierung mit Chloräthyl-diäthylamin in Gegenwart von $NaNH_2$ nur ein Produkt der Strukturen 1-14 entstehen. Geht man dagegen von einem 2-Benzyl-benzimidazol aus, das im Benzimidazolkern nur einen zusätzlichen Substituenten aufweist, so erhält man ein Gemisch zweier Isomeren. Solche asymmetrisch substituierte Benzimidazole werden also in beiden möglichen tautomeren Formen alkyliert. So erhält man zum Beispiel aus 2-Benzyl-5(6)-nitro-benzimidazol III ($R_3 = H$, $R_4 = 5[6]-NO_2$) auf diese Weise zwei isomere, basisch alkylierte Produkte nebeneinander. Aus dem Gemisch lässt sich eine Base A mit Smp. 96–98°, $\lambda_{max} = 310\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12000$) und $\lambda_{max} = 240\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17700$) und eine Base B mit Smp. 87–89°, $\lambda_{max} = 310\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 10200$) und $\lambda_{max} = 242\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 28000$) isolieren.

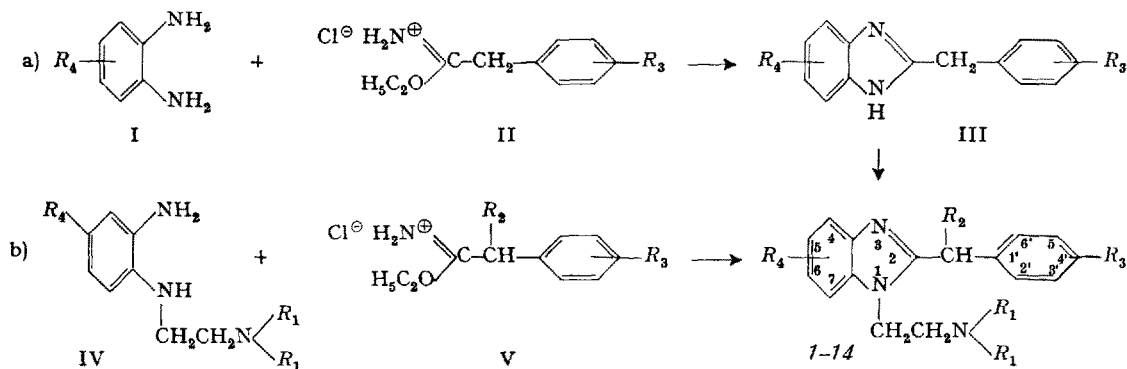
Andererseits kann durch Umsetzung von 2,4-Dinitrochlor-benzol mit β -Diäthylamino-äthylamin zum N-(β -Diäthylamino-äthyl)-2,4-dinitroanilin, partielle Reduktion mit Ammoniumsulfid zu IV ($R_1 = C_2H_5$, $R_4 = NO_2$)⁴ und Kondensation mit V ($R_2 = R_3 = H$) auf eindeutige Weise 1-(β -Diäthylamino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-

¹ Auszugsweise vorgetragen am XVI. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie vom 18. bis 24. Juli 1957 in Paris.

² F. GROSS und H. TURRIAN, Exper. 13, 101 (1957).

³ Vgl. F. E. KING und R. M. ACHESON, J. chem. Soc. 1949, 1396.

⁴ H. HIPPECHEN, Ber. chem. Ges. 80, 263 (1947).



Verbindung No.	R_1	R_2	R_3	R_4	Summenformel	Smp. ⁵ °C
1	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-\text{H}$	$-\text{H}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$	184–186
2	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-4'-\text{Cl}$	$-\text{H}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Cl}$	77–78
3	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-4'-\text{Cl}$	$-\text{H}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Cl}$	103–104
4	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CONH}_2$	$4' \text{ Cl}$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$	161–163
5	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	H	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	87–89
6	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-\text{H}$	$-6-\text{NO}_2$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	96–98
7	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-4'-\text{Cl}$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$	230–232
8	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-4'-\text{Cl}$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$	75–76
9	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-4'-\text{Cl}$	$-6-\text{NO}_2$	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$	96–98
10	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-3'-\text{OCH}_3$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	186–189
11	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-3',4'-(\text{OCH}_3)_2$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$	193–194
12	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$4' \text{ CH}_3$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	216–218
13	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-4'-\text{OCH}_3$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	197–199
14	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-4'-\text{OC}_2\text{H}_5$	$-5-\text{NO}_2$	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	162–164

⁵ Schmelzpunkte der freien Basen oder der Hydrochloride, wie aus der Summenformel hervorgeht.

benzimidazol(5) synthetisiert werden. Diese Verbindung erweist sich als identisch mit der Base B aus der Alkylierung von III ($R_3 = \text{H}$, $R_4 = 5[6]-\text{NO}_2$). Damit ist für die Base A die Formel des 6-Nitro-Derivates (6) und für Base B diejenige der 5-Nitro-Verbindung (5) sichergestellt.

In der Tabelle ist eine kleine Auswahl der hergestellten Verbindungen aufgeführt. Für die Synthese von Derivaten ohne Substituenten im Phenylenteil des Benzimidazolkernes (1, 2, 3) eignet sich der Weg a), für 5-Nitro-Verbindungen der Weg b). Für 6-Nitro-Derivate muss via a) verfahren und aus dem erhaltenen Isomeren-gemisch das 6-Nitro-benzimidazol-Derivat mit geeigneten Methoden daraus isoliert werden. Über Struktur und Einheitlichkeit des isolierten Isomeren gibt das Verhältnis der Extinktionen der UV.-Maxima bei 240 m μ und bei 310 m μ Auskunft. Für 6-Nitro-Derivate ist das Verhältnis von etwa 1,47, für 5-Nitro-Verbindungen dagegen der viel höhere Wert von etwa 2,80 typisch. Das Amid 4 wird auf dem Weg b) durch Reaktion von IV ($R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_1 = \text{NO}_2$) mit dem aus *p*-Chlor-phenylcyanacetamid zugänglichen Iminoäther V ($R_2 = \text{CONH}_2$, $R_3 = \text{Cl}$) erhalten.

Die Mehrzahl der bis heute bekannten stark wirk-samen Analgetika besitzen noch typische Strukturele-mente des Morphinmoleküls. Ihre pharmakologische Wirksamkeit ist damit in Zusammenhang gebracht wor-den⁶. Sogar beim strukturell bereits weiter entfernten Methadon diskutieren einige Autoren noch eine gewisse stereochemische Verwandtschaft⁷. Im Gegensatz dazu lassen sich von der neugefundenen Serie der 1-(β -Dialkyl-amino-äthyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazole kaum mehr Parallelen zum Morphin konstruieren.

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

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Pharmazeutische Abteilung, Basel, 26. August 1957.

Summary

The syntheses of 1-(β -dialkylamino-ethyl)-2-benzyl-5-nitro-benzimidazoles, a new series of powerful anal-gesics, are described.

⁶ O. SCHAUMANN, Arch. exp. Path. Pharmacol. 196, 109 (1940).

⁷ Vgl. zum Beispiel die zusammenfassende Darstellung von J. LEE in C. M. SUTER, Medicinal Chemistry (John Wiley & Sons, Inc., New York 1951), Vol. I, p. 438.

Über Benzimidazolderivate mit starker analgetischer Wirkung

Benzimidazol und verschiedene seiner Derivate be-sitzen spezifische Wirkungen auf das Zentralnerven-system und führen zu einer Beeinträchtigung der intra-spinalen Erregungsübertragung, als deren Folge Läh-mungen der Skelettmuskulatur auftreten (GOODMAN *et al.*¹, BERGER², DOMINO *et al.*³). Anders substituierte Verbindungen haben konvulsive Eigenschaften gezeigt (DOMINO *et al.*³). Dagegen sind bisher keine Benzimid-azole mit ausgesprochener analgetischer Wirkung be-schrieben worden. Bei der pharmakologischen Unter-suchung basisch substituierter Benzimidazole fanden wir neuerdings Verbindungen, die nicht nur qualitativ dem Morphin und ähnlich wirkenden synthetischen Sub-stanzen nahestehen, sondern von denen einzelne die wirksamsten bisher bekannten Analgetika in quantita-tiver Hinsicht übertreffen. Die Chemie dieser von HOFF-MANN und Mitarbeitern synthetisierten Verbindungen ist in der voranstehenden Mitteilung beschrieben⁴.

Die analgetische Wirkung auf Wärmereiz wurde mit der von uns angegebenen Methode an der Maus unter-sucht (GROSS⁵). Weiterhin wurde an der Ratte die Reak-tion auf Druckschmerz quantitativ bestimmt (GREEN und YOUNG⁶) und am Kaninchen die Aufhebung der durch Kneifen am Ohr hervorgerufenen Abwehrreaktion. Als Vergleichssubstanz diente Morphin. Aus den in Ta-belle I zusammengestellten Werten geht hervor, dass Substitution mit einer Nitrogruppe in Stellung 5 zu einer erheblichen Steigerung der analgetischen Wirkung führt, während dies bei Substitution in 6-Stellung nicht der Fall ist (Verbindung Nr. 6 und 9). Derivate mit der Diaethylaminogruppe an der basischen Seitenkette wir-ken im allgemeinen stärker als die entsprechenden Di-methylaminoverbindungen). Eine weitere Verstärkung der Analgesie ist auch durch Einführung einer Methoxy-oder Äthoxygruppe in para-Stellung des Benzylrestes zu

¹ L. GOODMAN, A. GILMAN und N. HART, Fed. Proc. 2, 80 (1943).

² F. M. BERGER, Pharmacol. Rev. 1, 234 (1949).

³ E. F. DOMINO, K. R. UNNA und J. KERWIN, J. Pharmacol. exp. Ther. 105, 486 (1952).

⁴ A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI und K. HOFFMANN, Exper. 13, 400 (1957).

⁵ F. GROSS, Helv. physiol. Acta 5, C 31 (1947).

⁶ A. F. GREEN und P. A. YOUNG, Brit. J. Pharmacol. 6, 572 (1951).