

mit dem aus II erhaltenen Präparat ohne Depression. $[\alpha]_D^{25} = +122^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 3,14$ in Chf). $\lambda_{\max} = 283 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,59$ (in Alk), ber. auf $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_7$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (422,50)	Ber. C 65,38	H 8,11	O 26,51	–OCH ₃ 22,01%
	Gef. „ 64,92	„ 8,02	„ 26,80	„ 20,44%

Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel «G» als Adsorptionsmittel und Essigester-Cyclohexan-(3:7) als Lösungsmittel: $R_f = 0,130^{15}$.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus 3β -Acetoxy-12,20-dioxo- 5α -pregnan (II) wurde mit Bleitetracetat die entsprechende 20-Oxo-21-acetoxy-Verbindung hergestellt; diese wurde nicht rein isoliert, sondern als Rohprodukt mit KHCO_3 verseift und anschliessend mit Na-Perjodat oxydiert. Nach Methylierung mit CH_2N_2 wurde der Ätiansäure-methylester V erhalten, aus dem sich durch Verseifung der Acetoxygruppe VI herstellen liess. VI lieferte bei der Dehydrierung VII. Der Abbau von II mit NaOBr lieferte unter Öffnung des Ringes A und Abbau der Methylketon-Seitenkette eine Secosäure, die als Trimethylester der vermutlichen Formel IV kristallisiert gefasst wurde.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

159. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen VII¹⁾

Synthese neuer 2-Amino-benzimidazole

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

(19. V. 61)

In früheren Mitteilungen dieser Reihe haben wir die Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen beschrieben^{1) 2)}. Einige von ihnen, besonders solche mit einem p-Alkoxybenzylrest in 2-Stellung und einer Nitrogruppe in 5-Stellung des Benzimidazolringes, besitzen starke analgetische Wirkung. Bei der weiteren Bearbeitung dieses Gebietes stellte sich u. a. die Frage, ob beim Ersatz des Benzylrestes durch die Anilino-Gruppe die pharmakologische Wirkung erhalten bleibt.

2-Amino-benzimidazole können auf einfachem Wege entweder durch Austausch von Halogen in 2-Stellung des Benzimidazolringes durch Amin oder mittels Ringschluss von o-Phenyldiaminen und geeignet substituierten Kohlensäure-Derivaten gewonnen werden.

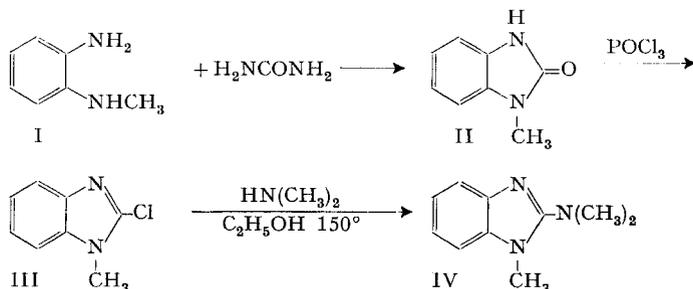
2-Amino-benzimidazole aus 2-Chlor-benzimidazolen und Aminen. Diese von KYM & RATNER³⁾ 1912 erstmals beschriebene Umsetzung eignet sich für die Herstellung von 2-Amino-benzimidazolen, welche in 1-Stellung Wasserstoff, einen Alkylrest oder einen

¹⁾ VI. Mitt.: A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, *Helv.* **43**, 1727 (1960).

²⁾ A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, *Helv.* **43**, 800, 1032 (1960).

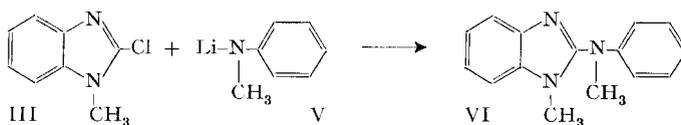
³⁾ O. KYM & L. RATNER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **45**, 3238 (1912), setzten 2-Chlor-5-nitro-benzimidazol mit Ammoniak bei 220° zu 2-Amino-5-nitro-benzimidazol, und mit Anilin bei Rückflusstemperatur zu 2-Anilino-5-nitro-benzimidazol um. Vgl. auch A. T. JAMES & E. E. TURNER, *J. chem. Soc.* **1950**, 1515, sowie L. S. EFROS, B. A. PORAI-KOSHITS & S. G. FARBENSHEIN, *Ž. obšč. Chim.* **23**, 1691 (1953) [*Chem. Abstr.* **48**, 13686f (1954)].

Benzylrest besitzen und deren Aminogruppen in 2-Stellung aliphatisch substituiert sind. Die Synthese der als Ausgangsmaterialien benötigten 2-Chlor-benzimidazole wird am Beispiel der Reaktionsfolge I–III veranschaulicht:



Das Chlor in 2-Stellung von 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) lässt sich durch Reaktion mit einem aliphatischen primären oder sekundären Amin in Alkohol bei 150° in einem Druckgefäß meist leicht austauschen. Ist die Umsetzung bei den gewählten Bedingungen noch nicht vollständig, so lassen sich Ausgangsmaterial und Produkt auf Grund der starken Basizität von 2-Amino-benzimidazolen trennen⁴⁾.

Mit aromatischen Aminen gelingt dieser Austausch nur mühsam oder gar nicht. Hier kommt man jedoch zum Ziel, wenn man statt des aromatischen Amines dessen Lithium-organische Verbindung einsetzt. So lässt sich die Lithium-Verbindung V von N-Methylanilin bereits in siedendem Benzol mit 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) zu 1-Methyl-2-(N-methylanilino)-benzimidazol (VI) zur Reaktion bringen:



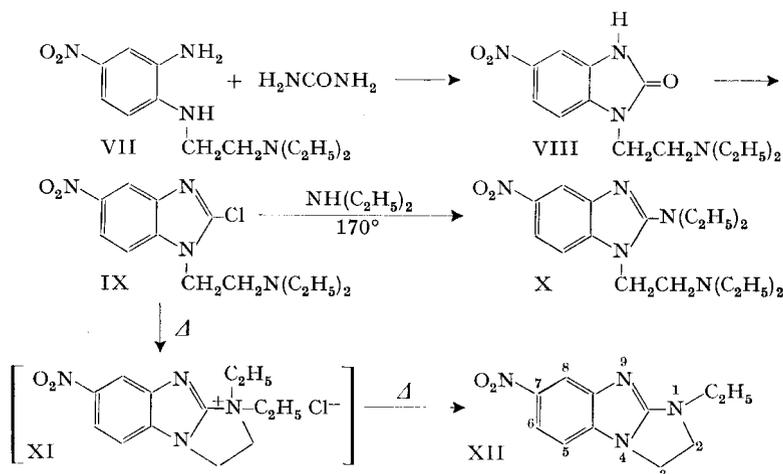
Nach diesem Verfahren sind auch 1-Alkyl-2-anilino-benzimidazole mit einer basischen Seitenkette am Anilinstickstoff herstellbar.

Komplikationen sind ferner bei der Austauschreaktion des aus dem Triamin VII über das Benzimidazol VIII zugänglichen 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-chlor-5-nitro-benzimidazols (IX) zu erwarten. Das Chlor-Derivat IX lässt sich zwar mit überschüssigem Diäthylamin bei 170° zur 2-Diäthylamino-Verbindung X umsetzen. Beim Erhitzen auf 170 – 190° quaternisiert jedoch IX unter Bildung des Imidazo[1,2a]benzimidazol-Derivates XI, welches allerdings sofort – vermutlich unter Abspaltung von Äthylchlorid – in 1-Äthyl-7-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazol (XII) übergeht. XII ist u. W. das erste in der Literatur beschriebene Derivat dieses tricyclischen Ring-systems.

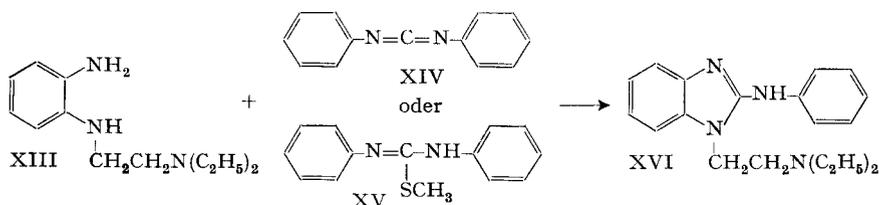
Die Umsetzung der Verbindung IX mit einem aromatischen Amin liefert kein 2-Amino-benzimidazol, was nach dem oben Gesagten nicht überrascht. Die für den bimolekularen Austausch notwendige Temperatur liegt höher als diejenige für die

⁴⁾ Vgl. Herstellung von 1-Methyl-2-diäthylamino-benzimidazol (XVII) im exper. Teil.

intramolekulare Cyclisierung. – Die Synthese der uns interessierenden 1-Aminoalkyl-2-anilino-benzimidazole gelingt jedoch einfacher mit dem nachfolgend beschriebenen Ringschlussverfahren.



1-Aminoalkyl-2-anilino-benzimidazole durch Ringschluss aus 2-Aminoalkylamino-anilinen und Carbodiimiden oder S-Methylisothioharnstoffen. Bereits 1891 beschrieb KELLER⁵⁾ die Herstellung von 2-Anilino-benzimidazol beim Erhitzen von o-Phenyldiamin und Diphenylcarbodiimid (XIV) auf 200°. Unter Abspaltung von Anilin und Methylmercaptan erhielten DECK & DAINS⁶⁾ die gleiche Substanz aus o-Phenyldiamin und S-Methyl-N,N'-diphenyl-isothioharnstoff (XV). Diese Ringschlussreaktionen machen auch 1-Aminoalkyl-2-anilino-benzimidazole leicht zugänglich. So lässt sich 2-(β-Diäthylaminoäthylamino)-anilin (XIII) sowohl mit Diphenylcarbodiimid (XIV) als auch mit S-Methyl-N,N'-diphenyl-isothioharnstoff (XV) zu 1-(β-Diäthylaminoäthyl)-2-anilino-benzimidazol (XVI) umsetzen. Das bei der Verwendung von XV gebildete Methylmercaptan entweicht während der Reaktion; das aus beiden Reagentien abgespaltene Anilin lässt sich durch fraktionierte Destillation vom schwerflüchtigen Benzimidazol-Derivat XVI abtrennen.



Auf diesem Wege haben wir eine grössere Anzahl Verbindungen vom Typ XVI mit weiteren Substituenten im Anilino- und im Benzimidazolring synthetisiert. Dabei sind jeweils die leicht zugänglichen S-Methylisothioharnstoffe vom Typ XV als Ringschlusskomponenten verwendet worden.

⁵⁾ A. KELLER, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 2498 (1891).

⁶⁾ J. F. DECK & F. B. DAINS, J. Amer. chem. Soc. 55, 4986 (1933).

UV.-Absorptionsspektren von 2-Amino-benzimidazolen. Beim Arbeiten in der Benzimidazolreihe hat sich die UV.-Spektroskopie als zuverlässiges Hilfsmittel bei der Beurteilung von Reaktionsprodukten erwiesen. Erneut hat sie sich bei der in dieser Mitteilung beschriebenen Untersuchung bewährt. Mit Ausnahme desjenigen von 2-Amino-benzimidazol⁷⁾ selbst sind unseres Wissens noch keine Spektren von 2-Amino-benzimidazol-Derivaten publiziert worden. Wir geben deshalb in den Figuren 1 bis 3 die UV.-Kurven einiger verschieden substituierter Vertreter dieser Reihe wieder.

In der Tabelle sind die von uns bereiteten 2-Amino-benzimidazole zusammengestellt. Derivate ohne Aminoalkyl-Seitenkette in 1-Stellung weisen meist keine interessanten pharmakologischen Eigenschaften auf; dagegen zeigen 1-Aminoalkyl-2-anilino-benzimidazole analgetische Wirkung⁸⁾. Diese ist vor allem dann ausgeprägt, wenn eine Alkoxygruppe in p-Stellung des Anilinorestes und ein Nitrorest in 5-Stellung des Benzimidazolringes vorhanden sind. Diese Beobachtung ist mit den Feststellungen vergleichbar, die in der Reihe der 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazole

UV.-Absorptionsspektren

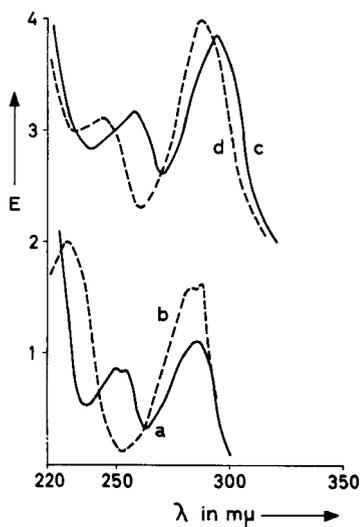


Fig. 1

Kurve a: 1-Methyl-2-piperidino-benzimidazol (XVIII) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve b: XVIII in 0,1 N HCl, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve c: 1-Methyl-2-(N-methylanilino)-benzimidazol (VI) in Alkohol, $\epsilon = (E-2) \cdot 10^4$.

Kurve d: VI in 0,1 N HCl, $\epsilon = (E-2) \cdot 10^4$.

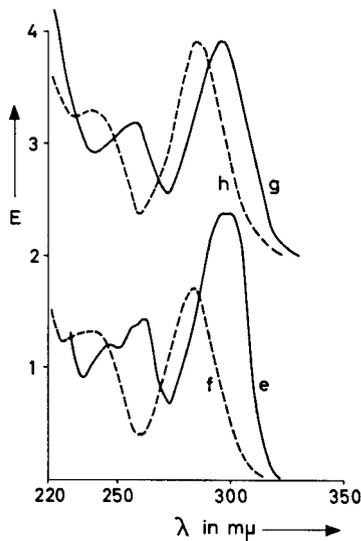


Fig. 2

Kurve e: 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-anilino-benzimidazol (XVI) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

Kurve f: XVI in 0,1 N HCl, $\epsilon = E \cdot 10^4$.

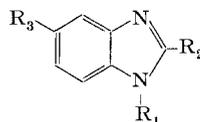
Kurve g: 1-Methyl-2-[N-(β -diäthylaminoäthyl)-(p-methoxyanilino)]-benzimidazol (XXX) in Alkohol, $\epsilon = (E-2) \cdot 10^4$.

Kurve h: XXX in 0,1 N HCl, $\epsilon = (E-2) \cdot 10^4$.

⁷⁾ E. A. STECK, F. C. NACHOD, G. W. EWING & N. H. GORMAN, J. Amer. chem. Soc. 70, 3406 (1948).

⁸⁾ Die pharmakologischen Untersuchungen sind in unseren biologischen Laboratorien durchgeführt worden. Wir möchten den beteiligten Herren dafür bestens danken.

Tabelle. *Hergestellte 2-Amino-benzimidazole*



Ver- bindung	R ₁	R ₂	R ₃	Brutto- formel a)	Smp. Base °C	Sdp. Base °C/ Torr ^{b)}	Smp. Hydrochl. °C
IV	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	C ₁₀ H ₁₃ N ₃		120/0,08	239
XVII	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₁₂ H ₁₇ N ₃			125 ^{c)}
XVIII	-CH ₃	-NC ₆ H ₁₀	-H	C ₁₃ H ₁₇ N ₃	57	150/0,08	188
XIX	-CH ₃	-N(C ₂ H ₄) ₂ O	-H	C ₁₂ H ₁₅ ON ₃	96		80/217 ^{d)}
XX	-CH ₃	-NH(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	C ₁₆ H ₂₅ N ₃	94		104
XXI	-CH ₃	-NH(CH ₂) ₁₁ CH ₃	-H	C ₂₀ H ₃₃ N ₃	101		
XXII	-CH ₃	-NH(CH ₂) ₁₇ CH ₃	-H	C ₂₆ H ₄₅ N ₃	107		
XXIII	-CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ OH	-H	C ₁₁ H ₁₅ ON ₃	150		192
XXIV	-CH ₃	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	-H	C ₁₅ H ₁₅ N ₃	166		233
VI	-CH ₃	-N(CH ₃)C ₆ H ₅	-H	C ₁₅ H ₁₅ N ₃	129		200
XXV	-CH ₃	-N(C ₃ H ₇)C ₆ H ₅	-H	C ₁₇ H ₁₉ N ₃	72		212
XXVI	-CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-H	C ₁₂ H ₁₈ N ₄	98		237
XXVII	-CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₁₄ H ₂₂ N ₄		180/0,05	196
XXVIII	-CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₄) ₂ NCH ₃	-H	C ₁₅ H ₂₃ N ₅	109		244
XXIX	-CH ₃	-N(C ₆ H ₅)(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₂₀ H ₂₆ N ₄		160/0,05	167
XXX	-CH ₃	-N(C ₆ H ₄ -4'-OCH ₃) (CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₂₁ H ₂₈ ON ₄		180/0,1	210
XXXI	-C ₂ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₁₃ H ₁₉ N ₃		110/0,1	147
XXXII	-C ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₁₅ H ₂₄ N ₄	105		130
XXXIII	-CH ₂ C ₆ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₁₆ H ₂₁ N ₃			159
XXXIV	-CH ₂ C ₆ H ₅	-NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-H	C ₂₀ H ₂₆ N ₄			215
XXXV	-H	-NHNH ₂	-NO ₂	C ₇ H ₇ O ₂ N ₅	235		
XXXVI	-H	-NHNHCH(CH ₃) ₂	-NO ₂	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₅	214		
XXXVII	-H	-NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NO ₂	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N ₅			183
XXXVIII	-CH ₂ C ₆ H ₄ -4'-Cl	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-NO ₂	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ N ₅ Cl	105		278
XXXIX	-CH ₂ C ₆ H ₄ -4'-Cl	-NH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NO ₂	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ N ₅ Cl	135		228
X	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-N(C ₂ H ₅) ₂	-NO ₂	C ₁₇ H ₂₇ O ₂ N ₅		150/0,005	
XVI	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₅	-H	C ₁₉ H ₂₄ N ₄	85	180/0,1	237
XL	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OCH ₃	-H	C ₂₀ H ₂₆ ON ₄	117	200/0,1	224
XLI	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-H	C ₂₁ H ₂₈ ON ₄	89	210/0,1	148
XLII	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-H	C ₁₂ H ₂₄ ON ₄	96		155 ^{e)}
XLIII	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-Cl	C ₂₁ H ₂₇ ON ₄ Cl			170
XLIV	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-CH ₃	C ₂₂ H ₃₀ ON ₄		220/0,01	118
XLV	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₅	-NO ₂	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N ₅	147		227
XLVI	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OCH ₃	-NO ₂	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N ₅	116		241
XLVII	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-NO ₂	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N ₅	124		196
XLXIII	-(CH ₂) ₂ NC ₅ H ₁₀	-NHC ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-NO ₂	C ₂₂ H ₂₇ O ₃ N ₅	166		169
IL	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-NHC ₆ H ₄ -4'-OC ₂ H ₅	-NO ₂	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N ₅	154		241

a) Für die aufgeführten Substanzen liegen passende Analysen der freien Base oder eines Salzes vor; b) Sdp. im Kugelrohr; c) Smp. des sauren D-Tartrates; d) Doppel-Smp.; e) Unschärf ab 80°.

gemacht worden sind¹⁾ 2). So ist z. B. 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-(p-äthoxyanilino)-5-nitro-benzimidazol (XLVII) doppelt so wirksam wie Morphin. Erwähnenswert ist ferner die histaminolytische Wirksamkeit der Präparate XXXIV und XXXVIII.

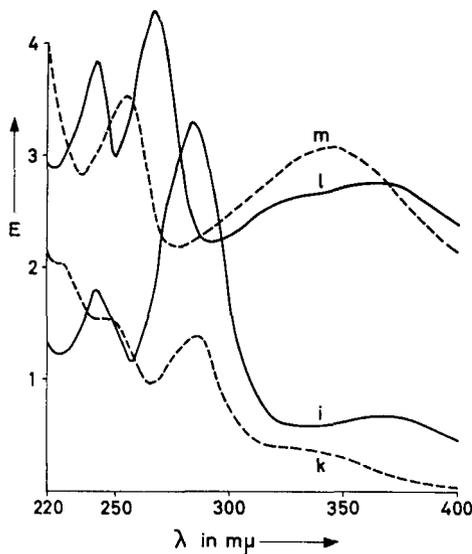


Fig. 3

- Kurve i: 1-[(β -Diäthylaminoäthyl)-2-(p-äthoxyanilino)]-5-nitro-benzimidazol (XLVII) in Alkohol, $\epsilon = E \cdot 10^4$.
 Kurve k: XLVII in 0,1 N HCl, $\epsilon = E \cdot 10^4$.
 Kurve l: 1-Äthyl-7-nitro-1,3-dihydroimidazo [1, 2-a]benzimidazol (XII) in Alkohol, $\epsilon = (E-2) \cdot 10^4$.
 Kurve m: XII in 0,1 N HCl, $\epsilon = (E-2) \cdot 10^4$.

Experimenteller Teil⁹⁾

1-Methyl-benzimidazol-(2) (II) aus 2-Methylamino-anilin (I) und Harnstoff: 140 g 2-Methylamino-anilin (I) (1,15 Mol) und 83 g Harnstoff (1,38 Mol) werden 16 Std. in einem durch ein Ölbad auf 170–180° geheizten Kolben im schwachen Stickstoffstrom erhitzt. Die abgehenden Gase werden in einen Abzug geleitet. Nach dem Kühlen auf 80° wird mit 1,5 l Alkohol versetzt, nach Kochen unter Rückfluss heiss filtriert, abgekühlt und das auskristallisierende 1-Methylbenzimidazol-(2) abgenutscht. Nach dem Einengen der Mutterlauge erhält man ein zweites Kristallisat. Erhalten werden insgesamt 136 g 1-Methylbenzimidazol-(2) (II) (80% d. Th.), das nach Umkristallisieren aus Wasser bei 188–189° schmilzt. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} : 282 m μ ($\epsilon = 7300$); 229 m μ ($\epsilon = 6200$).

$C_8H_8ON_2$ (148,16) Ber. C 64,85 H 5,44 N 18,91% Gef. C 64,55 H 5,48 N 19,02%

1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) aus 1-Methylbenzimidazol-(2) (II): 175 g 1-Methylbenzimidazol-(2) (II) (1,18 Mol) und 400 ml Phosphoroxchlorid werden 4 Std. unter Rühren gekocht. Nach Abkühlen wird mit 0,2 l Benzol verdünnt, das ausgeschiedene Salz (vermutlich Hydrochlorid von III) vom Smp. 120–122° abgenutscht und gründlich mit Benzol gewaschen. Die isolierten Kristalle werden in 1 l Wasser aufgenommen, bei 0° vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonat eben alkalisch gestellt, dreimal mit Benzol ausgezogen und nach Trocknen über Magnesiumsulfat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gibt aus Aceton 125 g 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) vom Smp. 108–114° (64%). Die zur Analyse umkristallisierte Probe schmilzt bei 113–114°. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} m μ (ϵ): 283 (7500); 275 (6900); 268 (5100); 247 (6700).

$C_8H_7N_2Cl$ (166,62) Ber. C 57,67 H 4,23 N 16,81% Gef. C 57,70 H 4,21 N 16,97%

1-Benzylbenzimidazol-(2) aus 2-Benzylamino-anilin und Harnstoff: 59,4 g 2-Benzylamino-anilin (0,3 Mol) und 22,0 g Harnstoff (0,37 Mol) werden 16 Std. durch ein Ölbad auf 170–180°

⁹⁾ Die Smp. sind in der Kapillare in einem elektrisch geheizten Ölbad bestimmt und nicht korrigiert.

erhitzt und die entstehenden Gase abgeleitet. Nach dem Abkühlen auf 80° wird das Reaktionsgemisch mit Alkohol versetzt, auf 20° abgekühlt, abgenutscht und mit Alkohol gründlich gewaschen. Erhalten werden 64,5 g 1-Benzyl-benzimidazol-(2) vom Smp. 194–196° (96%). UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} : 281 m μ ($\epsilon = 6700$); 227 m μ ($\epsilon = 6500$). – DAVOLL & LANEY¹⁰) fanden für dasselbe, jedoch auf anderem Wege hergestellte Produkt Smp. 197–200°.

1-Benzyl-2-chlor-benzimidazol aus 1-Benzyl-benzimidazol-(2): 15 g 1-Benzyl-benzimidazol-(2) (0,067 Mol) werden mit 60 ml Phosphoroxchlorid 16 Std. auf 100° erwärmt. Dann wird die Hauptmenge Phosphoroxchlorid im Vakuum abdestilliert und der Rest durch zweimaliges Abdampfen mit Toluol entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform gelöst, Eis zugegeben und bei 0° langsam mit 10N NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Dann wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf p_H 8–9 abgepuffert, abgetrennt und zweimal mit 50 ml Chloroform nachextrahiert. Die über Magnesiumsulfat getrockneten Chloroformauszüge werden eingedampft und liefern als Eindampfrückstand 16 g rohes kristallines 1-Benzyl-2-chlor-benzimidazol vom Smp. 99–102°, das ohne Reinigung verwendet werden kann. Die zur Analyse aus Aceton umkristallisierte Probe schmilzt bei 102–105°.

C₁₄H₁₁N₂Cl (242,70) Ber. N 11,54 Cl 14,61% Gef. N 11,73 Cl 14,66%

1-Methyl-2-diäthylamino-benzimidazol (XVII) aus 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) und Diäthylamin: 15 g 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) (0,09 Mol) werden mit 40 ml Diäthylamin in 200 ml abs. Alkohol in einem V₂A-Bombenrohr 16 Std. auf 150–160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt, mit ges. Sodalösung alkalisch gestellt und dreimal mit 200 ml Chloroform ausgezogen. Die mit Wasser gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge werden im Vakuum eingedampft und aus Äther kristallisiert. Zunächst werden 3,0 g Ausgangsmaterial III vom Smp. 109–111° isoliert. Der Rückstand der Mutterlauge besteht nach dem UV.-Spektrum aus einem Gemisch von III und XVII. Es kann wie folgt in seine Komponenten getrennt werden:

Der Rückstand wird in 100 ml 2N Weinsäure und 200 ml Äther aufgenommen. Beim Schütteln kristallisieren 12,4 g saures Tartrat von 1-Methyl-2-diäthylamino-benzimidazol (XVII), das nach Umkristallisieren aus Wasser bei 123–125° schmilzt.

C₁₂H₁₇N₃,C₄H₆O₆ (353,37) Ber. N 11,89% Gef. N 11,86%

Das Filtrat des sauren Tartrates wird abgetrennt, die Weinsäurelösung noch zweimal mit 100 ml Äther ausgezogen und die Ätherauszüge zweimal mit 20 ml 2N Weinsäure gewaschen. Die Ätherlösungen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und geben nach Eindampfen 2,3 g Rückstand vom Smp. 108–110° (nach UV.-Spektrum in Alkohol Ausgangsmaterial III). Die Weinsäurelösungen werden mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, viermal mit 50 ml Äther extrahiert und die mit 20 ml ges. Sodalösung gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge im Vakuum eingedampft. Erhalten werden 4,7 g rohes 1-Methyl-2-diäthylamino-benzimidazol (XVII) als farbloses Öl; UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} : 285 m μ ($\epsilon = 8400$); 250 m μ ($\epsilon = 6500$). Durch Zugabe von 3,47 g D-Weinsäure und Kristallisation aus Wasser wird es in das saure Tartrat vom Smp. 123–125° übergeführt.

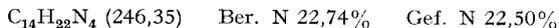
1-Methyl-2-dimethylamino-benzimidazol (IV) aus 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) und Dimethylamin: 20 g 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) (0,12 Mol) werden mit 160 ml 3,7N Dimethylamin in Alkohol (0,59 Mol) in einem 0,5-l-V₂A-Bombenrohr 16 Std. auf 150–160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit ges. Sodalösung alkalisch gestellt und dreimal mit 100 ml Chloroform ausgezogen. Die mit 20 ml Sodalösung gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge geben nach Eindampfen und Destillieren im Kugelrohr 17,8 g 1-Methyl-2-dimethylamino-benzimidazol (IV) als dünnflüssiges Öl vom Sdp. 120°/0,08 Torr. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} m μ (ϵ): 287 (9800); 255 (7550); 250 (7500). – Das Hydrochlorid schmilzt bei 238–239°.

C₁₀H₁₃N₃,HCl (211,69) Ber. C 56,73 H 6,67 N 19,85% Gef. C 56,96 H 7,15 N 19,61%

1-Methyl-2-(β -diäthylaminoäthylamino)-benzimidazol (XXVII) aus 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) und β -Diäthylaminoäthylamin: 15 g 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) (0,09 Mol) werden in 100 ml β -Diäthylaminoäthylamin 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird im

¹⁰) J. DAVOLL & D. H. LANEY, J. chem. Soc. 1960, 314.

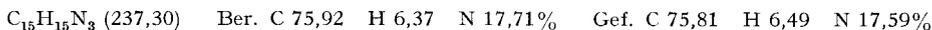
Vakuum eingedampft, der Rückstand in 200 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit 100 ml Sodalösung gewaschen und zweimal mit 50 ml Chloroform nachextrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Nach Abtrennen des aus β -Diäthylaminoäthylamin bestehenden Vorlaufes erhält man 15 g 1-Methyl-2-(β -diäthylaminoäthylamino)-benzimidazol (XXVII) vom Sdp. 160–180°/0,05 Torr. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} : 287 m μ ($\epsilon = 10800$); 251 m μ ($\epsilon = 7400$).



XXVII-Hydrochlorid: Smp. 195–196°.

1-Methyl-2-(*N*-methylanilino)-benzimidazol (VI) aus 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) und der Lithium-Verbindung V von *N*-Methylanilin: Zu 21,4 g *N*-Methylanilin (0,2 Mol) in 400 ml abs. Benzol werden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren 190 ml 1,16M Butyllithium (0,22 Mol) zugetropft. Die Temperatur wird dabei durch Kühlen auf 15–25° gehalten. Darauf wird der Äther unter Feuchtigkeitsausschluss abdestilliert, bis die Innentemperatur 70–80° erreicht, dann 20 g 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) (0,12 Mol) in 100 ml abs. Benzol zugetropft und 16 Std. unter Stickstoff rückfließend gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 0,2 l Eiswasser aufgenommen und zweimal mit 200 ml Äther ausgezogen. Die mit Wasser gewaschenen Ätherauszüge werden einmal mit 200 ml und zweimal mit 50 ml 2N HCl ausgezogen, die sauren Extrakte mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und die mit Sodalösung gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Chloroformauszüge eingedampft. Der Rückstand gibt aus Äther 11 g Kristalle vom Smp. 118–120°, die aus ca. 150 ml Benzol zunächst 2,3 g Kristalle vom Smp. 189–190° geben. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} m μ (ϵ): 303 (24300); 293 (24400); 262 (14100); 257 (13800); 246 (13100) (vermutlich 1-Methyl-2-anilino-benzimidazol aus in *N*-Methylanilin vorhandenem Anilin).

Aus der Mutterlauge kristallisieren nach Einengen und Zugabe von Äther 6,9 g 1-Methyl-2-(*N*-methylanilino)-benzimidazol (VI) vom Smp. 123–125°, der nach Umkristallisieren aus Benzol-Äther auf 128–129° steigt. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} : 294 m μ ($\epsilon = 18700$); 258 m μ ($\epsilon = 10700$); in 0,1N HCl: λ_{\max} : 288 m μ ($\epsilon = 19950$); 244 m μ ($\epsilon = 11200$) (Fig. 1, Kurven c und d).



VI-Hydrochlorid: Smp. 198–200°.

1-Methyl-2-[*N*-(β -diäthylaminoäthyl)-anilino]-benzimidazol (XXIX) aus 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) und der Lithium-Verbindung von *N*-(β -Diäthylaminoäthyl)-anilin: Zu 9,6 g *N*-(β -Diäthylaminoäthyl)-anilin (0,05 Mol) in 100 ml abs. Benzol werden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei maximal 25° 40 ml 1,38M Butyllithium in Äther (0,055 Mol) getropft. Dann wird der Äther unter Feuchtigkeitsausschluss abdestilliert, bis eine Innentemperatur von 70–80° erreicht ist, anschliessend 5,0 g 1-Methyl-2-chlor-benzimidazol (III) (0,03 Mol) in 50 ml abs. Benzol zugegeben und 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, mit 100 ml Eiswasser versetzt, zweimal mit 200 ml Äther ausgezogen, die Ätherauszüge einmal mit 100 ml 2N HCl und zweimal mit 20 ml 2N HCl ausgezogen, die salzsauren Lösungen mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, dreimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und die mit Sodalösung gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Chloroformextrakte im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert, worauf man 8,7 g 1-Methyl-2-[*N*-(β -diäthylaminoäthyl)-anilino]-benzimidazol (XXIX) vom Sdp. 150–160°/0,05 Torr erhält. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} : 296 m μ ($\epsilon = 18600$); 258 m μ ($\epsilon = 11200$). Das hygroskopische Dihydrochlorid schmilzt bei 165–167°. UV.-Spektrum in Alkohol: λ_{\max} : 293 m μ ($\epsilon = 18800$); 254 m μ ($\epsilon = 12300$). Die Analysenwerte sind wegen der Hygroskopizität des Dihydrochlorids etwas zu tief.



1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazol(2) (VIII) aus 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-nitro-anilin (VII) und Harnstoff: 25,2 g 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-5-nitro-anilin (0,1 Mol) werden mit 30 g Harnstoff (0,5 Mol) in einem Ölbad langsam auf 170–180° erhitzt, bis keine Gasentwicklung in der Schmelze mehr feststellbar ist. Nach dem Abkühlen wird in Alkohol aufgenommen, die alkoholische Lösung mit Tierkohle behandelt und auf ein kleines Volumen eingengt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgenutscht, zwecks Entfernung von überschüssigem Harnstoff mit Wasser ausgekocht und aus wenig Alkohol umkristallisiert. Erhalten werden 21 g

1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazol-(2) (VIII) vom Smp. 132–135° (76% d. Th.). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} m\mu(\epsilon)$: 344 (10000); 252 (11500); 227 (17200).

1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-chlor-5-nitro-benzimidazol (IX) aus 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazol-(2) (VIII): 10 g 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-5-nitro-benzimidazol-(2) (VIII) wurden in einem Bombenrohr mit 30 ml Phosphoroxychlorid 4 Std. auf 150° erhitzt. Danach wird das überschüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser verrieben und abgenutscht. Das Rohkristallisat gibt nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther 8,9 g Hydrochlorid von 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-chlor-5-nitro-benzimidazol (IX) vom Smp. 209–211°. UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\max} m\mu(\epsilon)$: 247 (18500); 267 (19900); 320 (7700).

$C_{13}H_{17}O_2N_4Cl, HCl$ (333,22) Ber. C 46,85 H 5,45 N 16,82% Gef. C 46,40 H 5,33 N 16,99%

1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-diäthylamino-5-nitro-benzimidazol (X) und 1-Äthyl-7-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazol (XII) aus 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-chlor-5-nitro-benzimidazol (IX) und Diäthylamin: 9,0 g 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-chlor-5-nitro-benzimidazol (IX) werden in 50 ml Diäthylamin gelöst und 3 Std. im Bombenrohr auf 170° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das auskristallisierte Diäthylamin-hydrochlorid abgenutscht und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der gelbbraune ölige Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Bei 140–150°/0,005 Torr werden 5,1 g 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-diäthylamino-5-nitro-benzimidazol (X) erhalten (48%). UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\max} m\mu(\epsilon)$: 333 (8300); 267 (20800); 248 (19800).

$C_{17}H_{27}O_2N_5$ (333,43) Ber. C 61,23 H 8,16 N 21,01% Gef. C 60,33 H 7,94 N 21,48%

Aus dem Rückstand der Destillation lässt sich durch Kristallisation 1-Äthyl-7-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazol (XII) vom Smp. 161–163° isolieren.

1-Äthyl-7-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazol (XII) aus 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-chlor-5-nitro-benzimidazol (IX) durch trockenes Erhitzen: 6 g 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-chlor-5-nitro-benzimidazol (IX) werden 2 Std. auf 170–190° erhitzt. Dabei findet Gasentwicklung statt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt in wenig Alkohol gelöst, mit 7 ml 3,12N Salzsäure versetzt und 5,24 g Hydrochlorid von 1-Äthyl-7-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazol (XII) vom Smp. 245–248° abgenutscht (92%). Die daraus freigesetzte Base schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 161–163°; Mischprobe mit XII aus vorangehendem Versuch ohne Depression. UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\max} m\mu(\epsilon)$: 363 (7700); 267 (22950), 242 (18400); in 0,1N HCl: λ_{\max} : 345 (10900); 254 (15500) (Fig. 3, Kurven l und m).

$C_{11}H_{12}O_2N_4$ (232,24) Ber. C 56,89 H 5,21 N 24,13% Gef. C 57,05 H 5,35 N 24,19%

1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-anilino-benzimidazol (XVI) aus 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-anilin (XIII) und Diphenylcarbodiimid (XIV): 1,03 g 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-anilin (XIII) (0,005 Mol) und 0,97 g Diphenylcarbodiimid (XIV) (0,005 Mol) werden vermischt (exotherme Reaktion) und während 20 Min. unter Stickstoff auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 2N Salzsäure aufgenommen, zweimal mit Äther ausgezogen, die salzsaure wässrige Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, zweimal mit Chloroform ausgezogen und die mit Sodalösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Nach Abtrennen des aus Anilin bestehenden Vorlaufes bei 60–100°/12 Torr destillieren 1,27 g 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-anilino-benzimidazol (XVI) bei 160–180°/0,06 Torr; Smp. 82–85°. UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\max} m\mu(\epsilon)$: 300 (24400); 263 (14600); 248 (12400); in 0,1N HCl: $\lambda_{\max} m\mu(\epsilon)$: 284 (17300); 238 (13200) (Fig. 2, Kurven e und f).

$C_{19}H_{24}N_4$ (308,41) Ber. C 73,99 H 7,84 N 18,17% Gef. C 74,29 H 7,92 N 18,46%

XVI-Dihydrochlorid: Smp. 235–237°.

1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-anilino-benzimidazol (XVI) aus S-Methyl-N,N'-diphenyl-isothioharnstoff (XV) und 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-anilin (XIII): 12,1 g S-Methyl-N,N'-diphenyl-isothioharnstoff (XV) (0,05 Mol) und 8,5 g 2-(β -Diäthylaminoäthylamino)-anilin (XIII) werden 1 Std. auf 150° erhitzt und das abgehende Methylmercaptan in einen Abzug geleitet. Bei 12 Torr wird darauf die Hauptmenge des entstandenen Anilins abdestilliert, der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen, ausgeschiedene Kristalle abgenutscht und das Filtrat zweimal mit Äther extrahiert. Die saure wässrige Lösung wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, mit Chloroform ausgezogen und der mit Sodalösung gewaschene und über Magnesiumsulfat getrocknete Chloroformauszug eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Zunächst geht

Anilin bei 60–100°/12 Torr über, anschliessend erhält man 9 g 1-(β -Diäthylaminoäthyl)-2-anilino-benzimidazol (XVI) vom Sdp. 160–180°/0,06 Torr und Smp. 78–82°. Mischprobe mit XVI aus XIV: 82–85°. Dihydrochlorid: Smp. 235–237°.

Die Analysen verdanken wir Herrn Dr. W. PADOWETZ, die UV.-Spektren Herrn Dr. H. HÜRZELER.

SUMMARY

A series of 2-amino-benzimidazoles with various substituents in position 1 and at the amino group has been prepared. The methods used are the displacement of chlorine by an amino group in the position 2 of the benzimidazole ring and the condensation of *o*-phenylenediamines with carbodiimides or *S*-methyl-isothiouras.

Derivatives with an aminoalkyl chain in position 1, a *p*-alkoxyanilino radical in position 2, and a nitro group in position 5 exhibit marked analgesic activity.

Forschungslaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

160. Anorganische Dünnschicht-Chromatographie

4. Mitteilung

Trennung von Anionen: Halogenide

von H. Seiler und T. Kaffenberger

(6. VI. 61)

In vorhergehenden Mitteilungen^{1) 2)} berichteten wir über die Möglichkeit der Trennung und Identifizierung anorganischer Kationen-Gemische mittels Dünnschicht-Chromatographie.

Es schien uns nun von Interesse zu prüfen, ob diese Methode sich auch für die Trennung und Identifizierung von Anionen-Gemischen eignet. Als erste Gruppe untersuchten wir die der Halogenide.

Es wurde wiederum auf gereinigten Kieselgel-G-Schichten¹⁾ gearbeitet. Verwendet wurden die Na- und K-Salze der Halogenide. Die Identifizierung wurde mit einem Fluoreszenz-Indikator – ammoniakalischem AgNO₃ und Fluorescein – und anschliessender Betrachtung im UV.-Licht, oder mit einem pH-Indikator, Bromkresolpurpur, durchgeführt. Für den Nachweis von F⁻ wurde Zirkonalizarinlack verwendet.

Bei unseren Versuchen zeigte es sich, dass zur Trennung der Halogenid-Anionen das Fließmittel polarer sein muss als zur Trennung von Kationen. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass sich Kationen stärker solvatisieren als Anionen und somit in der Lage sind, Solvatsysteme mit anderen Solventien als Wasser auszubilden, während diese Möglichkeit bei Anionen in geringerem Masse besteht. Lediglich beim Jodid wurde auch in unpolaren Fließmitteln eine Wanderungstendenz beobachtet, was jedoch auf eine teilweise Oxydation des Jodids zu Jod zurückzuführen ist, da ein entsprechender gelber Fleck bereits ohne Reagentien sichtbar war.

¹⁾ H. & M. SEILER, *Helv.* **43**, 1939 (1960).

²⁾ H. & M. SEILER, *Helv.* **44**, 939 (1961); H. SEILER & W. ROTHWEILER, *Helv.* **44**, 941 (1961).