

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-( $\beta$ -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

### 133. Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen. IV<sup>1)</sup>

#### Die Kondensation von o-Phenylendiamin mit $\alpha$ -Aryl- und $\gamma$ -Aryl-acetessigester

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

(15. IV. 60)

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Benzimidazol-Gebiet interessierten wir uns für die Synthese von 1-Phenyl-1-[benzimidazolyl-(2)]-aceton (IIIa), von 3-Phenyl-1-[benzimidazolyl-(2)]-aceton (IIIb) und homologen Verbindungen. Solche Ketone schienen nach SEXTON<sup>2)</sup> durch Kondensation von o-Phenylendiamin (I) mit geeignet substituierten  $\beta$ -Ketoestern (IIa bzw. IIb) zugänglich zu sein. Die Umsetzung von Acetessigester mit o-Phenylendiamin liefert nach diesem Autor ein Gemisch von 2-Acetonylbenzimidazol (IV) und 4,7-Dihydro-5-methyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepinon-(7) (V). Bei Verwendung von  $\alpha$ -Phenylacetessigester (IIa) oder  $\gamma$ -Phenylacetessigester (IIb) kamen wir jedoch nicht zu den gewünschten Benzimidazolyl-(2)-aceton-Derivaten IIIa und IIIb.

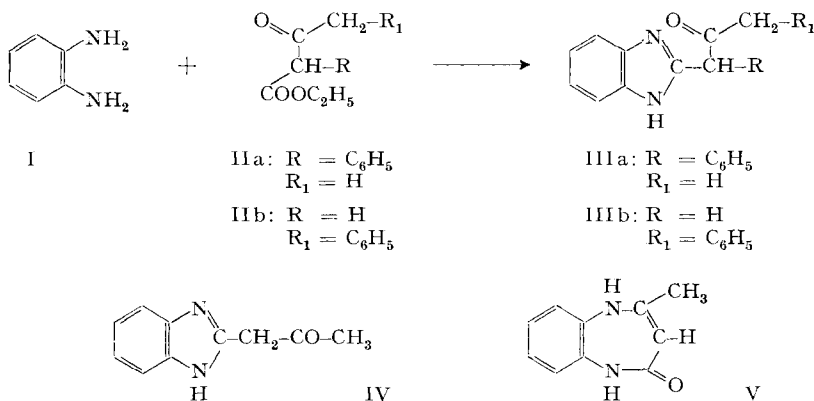
In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Produkte, die bei der Kondensation von o-Phenylendiamin mit den Acetessigestern IIa und IIb entstehen. Die Reaktion mit Acetessigester selbst und vor allem diejenige mit cyclischen  $\beta$ -Ketoestern wird in einer späteren Veröffentlichung diskutiert werden.

**A. Kondensation von  $\alpha$ -Aryl- $\beta$ -ketoestern mit o-Phenylendiaminen.** — Erhitzt man nach den Angaben von SEXTON<sup>2)</sup> äquivalente Mengen von o-Phenylendiamin (I) mit  $\alpha$ -Phenylacetessigester (IIa) in Xylol unter azeotroper Destillation des sich bildenden Wassers und Alkohols, so lässt sich aus dem Reaktionsgemisch durch direkte Kristallisation in 52-proz. Ausbeute nur eine Verbindung A der Formel  $C_{16}H_{14}ON_2$  isolieren. Auf Grund der erwähnten Untersuchung sollte es sich dabei

<sup>1)</sup> 3. Mitt.: A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, *Helv.* **43**, ... (1960).

<sup>2)</sup> W. A. SEXTON, *J. chem. Soc.* **1942**, 303.

entweder um 1-Phenyl-1-[benzimidazolyl-(2)]-aceton (IIIa) oder um 4,7-Dihydro-5-methyl-6-phenyl-1*H*-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (VI) handeln. Weder das UV.- noch das IR.-Spektrum (Fig. 1 und 4) erlauben, zwischen diesen beiden Strukturen zu unterscheiden. Deshalb stellten wir durch katalytische Reduktion unter Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen das Hydrierungsprodukt B her. Überraschenderweise mussten wir auf Grund der chemischen Eigenschaften und der spektroskopischen



Daten von B gerade beide Formeln ausschliessen. Sein IR.-Spektrum mit Banden bei 2,88  $\mu$  und 5,88  $\mu$  (Fig. 5) ist nicht mit der Struktur VIII in Einklang zu bringen, und das UV.-Spektrum mit Maxima bei 228  $m\mu$  und 283  $m\mu$  (Fig. 2) sieht weder einem Benzimidazol- noch dem für ein Produkt der Formel VII zu erwartenden Spektrum ähnlich. Eine weitere Bestätigung, dass die Formulierungen VIII und VII für B nicht in Frage kommen, liefert das negative Resultat von Acetylierungs- und Nitrosierungsversuchen<sup>3</sup>). Entsprechend kommt für die Verbindung A weder die Formel IIIa noch VI in Frage.

Das UV.-Spektrum von B zeigt eine grosse Ähnlichkeit mit demjenigen von Benzimidazol-(2) (XII) (Fig. 2). Infolgedessen nahmen wir versuchsweise für die Verbindung B die Struktur X und entsprechend für A die Struktur IX an. Die Formulierung IX enthält eine Enamin-Gruppierung. A liess sich denn auch durch Kochen mit Salzsäure zu Benzimidazol-(2) (XII) und Phenylaceton (XIII) spalten. Auf eindeutigem Wege konnte die Verbindung B aus 2- $\beta$ -Phenylisopropylaminoanilin (XI) und Harnstoff synthetisiert werden. Damit ist für das Kondensationsprodukt A aus  $\alpha$ -Phenylacetessigester (IIa) und o-Phenyldiamin die Struktur IX wahrscheinlich<sup>4</sup>) gemacht und für das Hydrierungsprodukt B die Konstitution X bewiesen.

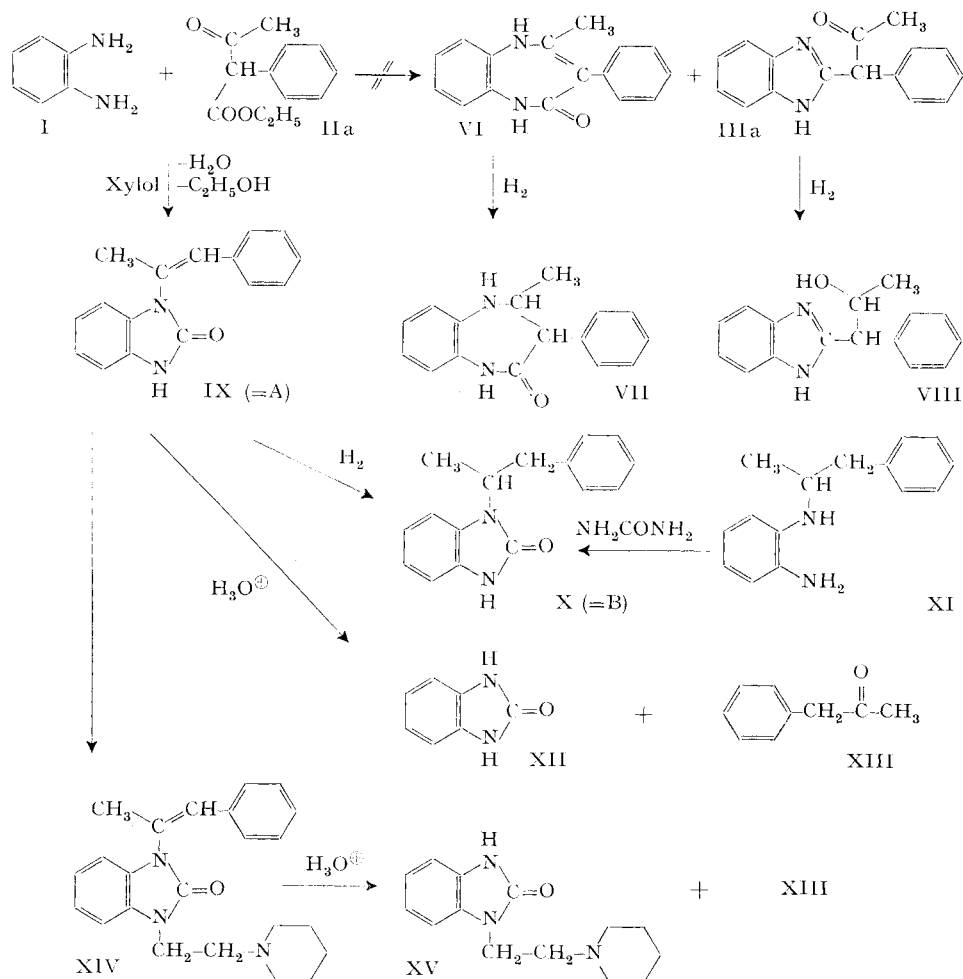
1- $\beta$ -Methylstyryl-benzimidazol-on-(2) (IX = Substanz A) liess sich in 3-Stellung mit  $\beta$ -Chloräthyl-piperidin in Gegenwart von NaNH<sub>2</sub> zu XIV alkylieren. Dessen saure Hydrolyse lieferte das 1-( $\beta$ -Piperidino-äthyl)-benzimidazol-on-(2) (XV) und

<sup>3</sup>) Durchgeführt an 1-( $\beta$ -p-Methoxyphenyl-isopropyl)-benzimidazol-on-(2) aus XIXc. Vgl. W. RLED & P. STAHLHOFEN, Chem. Ber. 90, 825 (1957); diese Autoren haben aus dem 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methyl-1*H*-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) die entsprechenden 4-Nitroso- und 4-Acetyl-Derivate erhalten.

<sup>4</sup>) Eine Formulierung mit unkonjugierter Doppelbindung ist nicht ausgeschlossen.

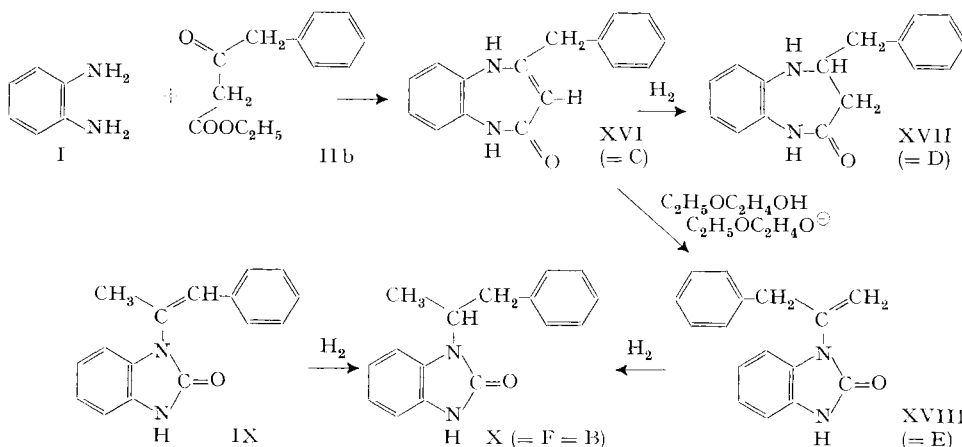
Phenylacetone (XIII). Diese Spaltung beweist, dass auch nach der  $\text{NaNH}_2$ -Behandlung die Enamin-Struktur erhalten geblieben ist.

Die interessante Umlagerungsreaktion zu IX wurde zur Synthese von weiteren Styrylbenzimidazolone-Derivaten benutzt und diese in Homologe von X und XIV übergeführt. Die Enamin-Doppelbindung der Verbindungen vom Typus XIV lässt sich auch leicht hydrieren. Durch diese Reaktionsfolge sind 1-Aminoalkyl-3-arylkalkylbenzimidazolone leicht zugänglich geworden.



**B. Kondensation von  $\gamma$ -Phenyl-acetessigester mit *o*-Phenylendiamin.** — Bei der Umsetzung von *o*-Phenylendiamin (I) mit  $\gamma$ -Phenylacetessigester (IIb) in siedendem Xylol entsteht in 88-proz. Ausbeute ein Produkt C der Bruttoformel  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ . Dieses lässt sich durch Hydrieren unter Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen in das Derivat D überführen. Die UV.-Spektren (Fig. 3) von C und D schließen Benzimidazol- oder Benzimidazol-on-(2)-Strukturen aus: hingegen weisen sie gewisse Ähnlichkeit mit dem Anilinspektrum auf. Demnach ordnen wir dem Kon-

densationsprodukt C die Formel des 4,7-Dihydro-5-benzyl-1*H*-2,3-benzo-1,4-diazepin-*on*-(7) (XVI) und D die Konstitution des entsprechenden Tetrahydrodiazepin-*on*-Derivates XVII zu. Diese Formulierungen stehen auch in Übereinstimmung mit ihren IR.-Spektren (Fig. 6 und 7).



UV.-Absorptionsspektren in Alkohol

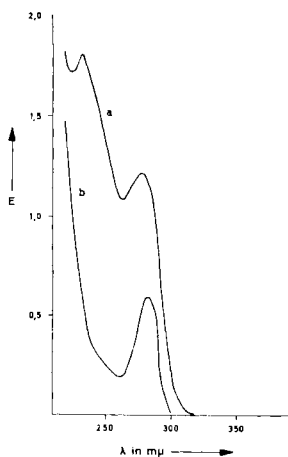


Fig. 1

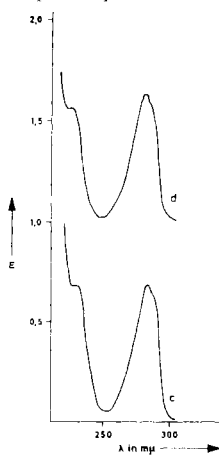


Fig. 2

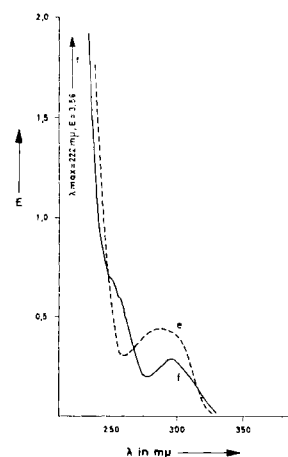


Fig. 3

Fig. 1

Kurve a: 1-β-Methylstyryl-benzimidazol-*on*-(2) (IX) (Verbindung A),  $\epsilon = E \cdot 10^4$ .  
 Kurve b: 1-α-Benzylvinyl-benzimidazol-*on*-(2) (XVIII) (Verbindung E),  $\epsilon = E \cdot 10^4$ .

Fig. 2

Kurve c: 1-β-Phenylisopropyl-benzimidazol-*on*-(2) (X) (Verbindung B),  $\epsilon = E \cdot 10^4$ .  
 Kurve d: Benzimidazol-*on*-(2) (XII),  $\epsilon = (E - 1,0) \cdot 10^4$ .

Fig. 3

Kurve e: 4,7-Dihydro-5-benzyl-1*H*-2,3-benzo-1,4-diazepin-*on*-(7) (XVI) (Verbindung C),  $\epsilon = E \cdot 10^4$ .  
 Kurve f: 4,5,6,7-Tetrahydro-5-benzyl-1*H*-2,3-benzo-1,4-diazepin-*on*-(7) (XVII) (Verbindung D),  $\epsilon = E \cdot 10^4$ .

## IR.-Absorptionsspektren in Methylenchlorid

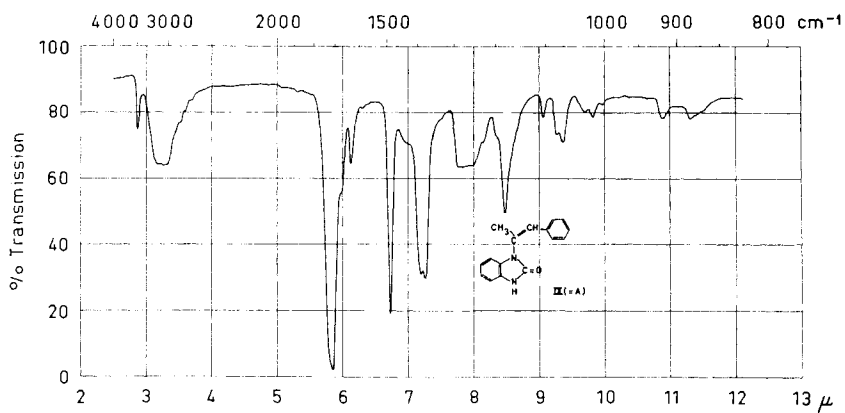


Fig. 4

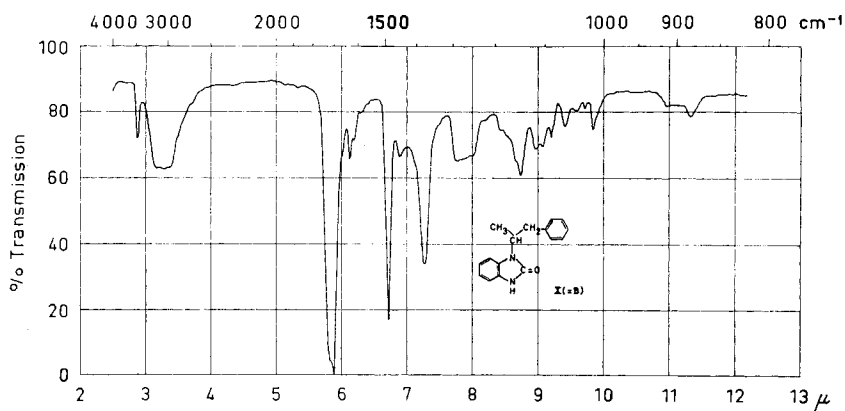


Fig. 5

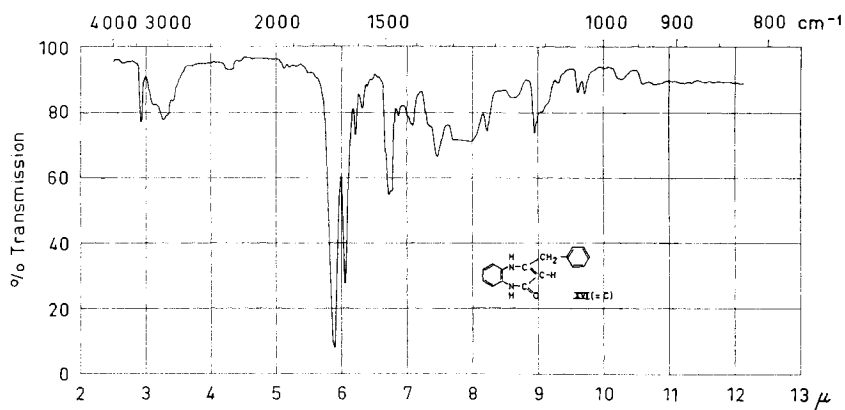


Fig. 6

Das Diazepin-Derivat XVI (Substanz C) wurde durch Erhitzen in Cellosolve in Gegenwart von Natrium- $\beta$ -äthoxyäthanolat<sup>5)</sup> zu einem isomeren Produkt E umgelagert, das sich unter Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen zu F hydrieren liess. Das letztere erwies sich als identisch mit 1- $\beta$ -Phenylisopropyl-benzimidazol-on-(2) (X) aus der Reaktionsfolge beginnend mit  $\alpha$ -Phenylacetessigester (IIa); E ist jedoch verschieden vom Kondensationsprodukt IX (Substanz A). Es muss sich demnach von diesem durch die verschiedene Lage der Doppelbindung unterscheiden.

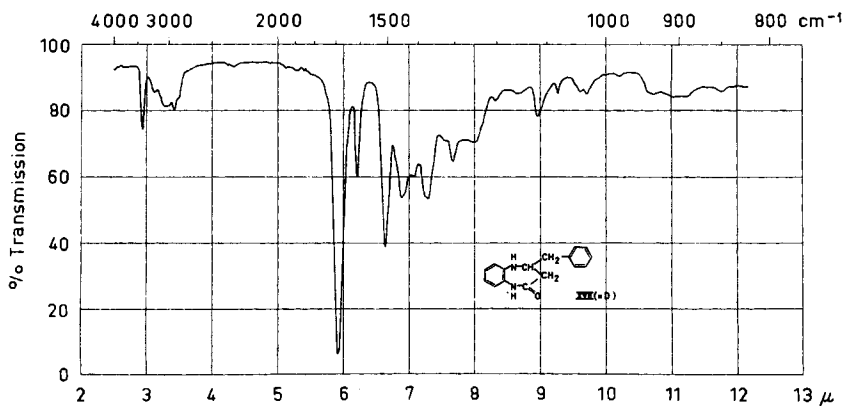


Fig. 7

Die Substanz A besitzt im UV. eine wesentlich stärkere Extinktion als das Produkt E (Fig. 1), im weitern ist das Minimum bei 260–265  $m\mu$  weniger stark ausgeprägt. Wir nehmen deshalb für die stärker absorbierende Substanz A die Struktur IX mit konjugierter Lage der Doppelbindung an. Dem Produkt E ist entsprechend die Formulierung XVIII zuzuordnen<sup>6)</sup>.

Unsere Untersuchung hat gezeigt, dass die Kondensation von  $\alpha$ -Aryl- $\beta$ -ketoestern mit o-Phenylendiamin zu 1-Styrylbenzimidazol-Derivaten führt und dass diejenige von  $\gamma$ -Phenylacetessigester ein Benzodiazepinon liefert. Das letztere lässt sich aber ebenfalls in ein isomeres Benzimidazolon umlagern.

### Experimenteller Teil<sup>7)</sup>

#### A. Kondensation von $\alpha$ -Aryl- $\beta$ -ketoestern mit o-Phenylendiaminen

1- $\beta$ -Methylstyryl-benzimidazol-on-(2) (IX) (Verbindung A) aus  $\alpha$ -Phenylacetessigester und o-Phenylendiamin. In einem Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden während 4 Std. 20,6 g  $\alpha$ -Phenylacetessigsäure-äthylester (IIa) (0,1 Mol) und 10,3 g o-Phenylendiamin (0,1 Mol) in 150 ml Xylol unter Rückfluss gekocht, wobei die sich bildende Wasser-Alkohol-Schicht fortlaufend abgetrennt wird. Man dampft dann im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol-Petroläther um. Erhalten werden 13 g (52% d. Th.) 1- $\beta$ -Methylstyryl-benzimidazol-on-(2) (IX) (Verbindung A) als farblose Kristalle vom Smp. 170–171°. UV.-

<sup>5)</sup> Vgl. J. DAVOLL, J. chem. Soc. 1960, 308. Dieser Autor stellt die Arbeit von SEXTON<sup>2)</sup> richtig. Wir kommen in unserer nächsten Mitteilung darauf zurück.

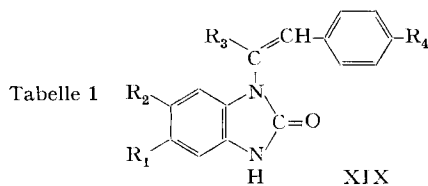
<sup>6)</sup> Das UV.-Spektrum von E (= XVIII) ist fast identisch mit demjenigen von 2-Isopropyl-benzimidazol-on-(2); s. DAVOLL<sup>5)</sup> und unsere nächste Publikation.

<sup>7)</sup> Die Smp. sind in der Kapillare in einem Heizbad bestimmt und nicht korrigiert.

Spektrum (Feinsprit):  $\lambda_{\max}$  233 m $\mu$  ( $\epsilon = 18100$ ); 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 12200$ ) (Fig. 1). IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,89, 5,88 und 6,03  $\mu$  (Fig. 4).

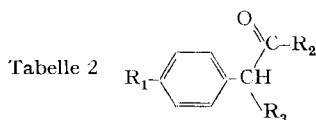
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub> (250,29): Ber. C 76,78 H 5,64 N 11,19% Gef. C 77,06 H 5,72 N 11,24%

Auf ähnliche Weise wurden die in der nachstehenden Tab. 1 aufgeführten Verbindungen erhalten.



Präp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C	Ausbeute %	Summenformel	Berechnet %			Gefunden %		
								C	H	N	C	H	N
a	H-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	183-185	50	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	77,25	6,10	10,60	77,23	6,02	10,44
b	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	179-181	57	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	77,67	6,52	10,07	77,63	6,42	10,13
c	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> O-	184-186	63	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	72,84	5,75	9,99	72,70	5,60	10,21
d	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	Cl-	187-188	52	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> OCl	67,49	4,60	9,84	67,14	4,59	9,87
e	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl-	192-194	75	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> OCl			8,96			8,81
f	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	189-190	62	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	73,45	6,16	9,52	73,64	5,97	9,52

Als Ausgangsmaterial für die in Tab. 1 aufgeführten Benzimidazolone wurden einige  $\beta$ -Ketoester benötigt, die zum Teil noch nicht bekannt waren. Sie wurden nach dem für  $\alpha$ -Phenylacetessigester beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden Nitrilen synthetisiert und sind in Tab. 2 zusammengestellt.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Sdp. °C	Smp. °C	Literatur
H-	CH <sub>3</sub> -	-CN		86-88	8)
H-	CH <sub>3</sub> -	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	140-144/11 Torr		9)
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-CN		70-72	10), 11)
H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	151-155/11 Torr		11)
Cl-	CH <sub>3</sub> -	-CN		123-126	-
Cl-	CH <sub>3</sub> -	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	140-145/11 Torr		-
CH <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub> -	-CN		82-85	12)
CH <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub> -	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		58-60	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	CH <sub>3</sub> -	-CN		79-80	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	CH <sub>3</sub> -	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	114-116/0,07 Torr		-

8) Org. Synth. Coll. Vol. II, S. 487.

9) Org. Synth. Coll. Vol. II, S. 284.

10) R. WALTHER & R. G. SCHICKLER, J. prakt. Chem. [2] 55, 344 (1897); R. LEVINE & C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 68, 760 (1946).

11) O. DIMROTH & H. FEUCHTER, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 2243 (1903).

12) A. MÜLLER *et al.*, J. org. Chemistry 16, 1013 (1951).

*Benzimidazol-on-(2) (XII) und Phenylacetone (XIII) aus IX.* 5 g der Verbindung IX werden in 45 ml Alkohol gelöst und mit 30 ml 5 N Salzsäure 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Man engt ein, kühlt ab und isoliert die weissen Blättchen. Erhalten werden 2,5 g Benzimidazol-on-(2) (XII) vom Smp. 305–307°. Misch-Smp. mit authentischem Benzimidazol-on-(2) ohne Depression. UV.-Spektrum s. Fig. 2.

$C_7H_6ON_2$  (134,13) Ber. C 62,68 H 4,51 N 20,89% Gef. C 62,84 H 4,61 N 20,88%

Das Filtrat wird mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der Äther-Lösung über Magnesiumsulfat und Eindampfen verbleiben 2,2 g blassgelbes Öl, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon bei 152–153° schmilzt. Authentisches Phenylacetone-2,4-dinitrophenylhydrazon und Mischprobe schmelzen ebenso.

*1- $\beta$ -Phenylisopropyl-benzimidazol-on-(2) (X)* (*Verbindung B*) durch Hydrierung von IX. 5 g 1- $\beta$ -Methylstyryl-benzimidazol-on-(2) (IX) werden in 50 ml Alkohol in Gegenwart von 500 mg Palladium-Kohle (10-proz.) bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der feste Rückstand aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Erhalten werden 4,3 g Verbindung B vom Smp. 128–129°. UV.-Spektrum (Feinsprit):  $\lambda_{max}$  228 m $\mu$  ( $\epsilon = 6900$ ),  $\lambda_{max}$  283 m $\mu$  ( $\epsilon = 6900$ ); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,88 und 5,88  $\mu$ .

$C_{16}H_{16}ON_2$  Ber. C 76,16 H 6,39 N 11,10% Gef. C 76,41 H 6,46 N 11,21%

*2- $\beta$ -Phenylisopropylamino-anilin (XI).* 15,6 g (0,1 Mol) 2-Nitrochlorbenzol und 27 g  $\beta$ -Aminopropylbenzol (0,2 Mol) werden 4 Std. auf 150° Ölbad-Temperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen nimmt man die Reaktionsmasse in Essigester auf und versetzt mit verdünnter wässriger Ammoniak-Lösung bis zur alkalischen Reaktion. Man trennt die Essigester-Schicht, wäscht sie mit 2 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Erhalten werden 20 g 2- $\beta$ -Phenylisopropylamino-nitrobenzol als rotes Öl vom Sdp. 140–145°/0,05 Torr. Dieses wird nun in 100 ml Alkohol in Gegenwart von 10 g RUPE-Nickel bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 18 g XI als schwachgelbes Öl vom Sdp. 90–95°/0,05 Torr.

*2- $\beta$ -Phenylisopropyl-benzimidazol-on-(2) (X) aus XI und Harnstoff.* 11,3 g XI (0,05 Mol) und 12 g Harnstoff (0,2 Mol) werden 16 Std. auf 175–180° (Ölbadtemp.) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmasse in 150 ml Essigester aufgenommen und von unlöslichem Material abfiltriert. Die Essigester-Lösung wird mit 2 N Salzsäure und Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther erhält man 9,6 g (74%) farblose Kristalle vom Smp. 127–128°; Misch-Smp. mit X aus IX ohne Depression. Die UV.- und IR.-Spektren waren identisch mit denjenigen von X aus IX.

$C_{16}H_{16}ON_2$  (252,30) Ber. C 76,16 H 6,39 N 11,10% Gef. C 75,86 H 6,14 N 11,07%

*1-( $\beta$ -p-Methoxyphenyl-isopropyl)-benzimidazol-on-(2) aus XIXc.* 14,5 g 1-( $\beta$ -Methyl-p-methoxystyryl)-benzimidazol-on-(2) (XIXc) werden in einem Gemisch von 350 ml Alkohol und 250 ml Essigester in Gegenwart von 3 g 10-proz. Palladium-Kohle bei 30° und Normaldruck hydriert. Nach der Filtration des Katalysators und dem Abdampfen des Lösungsmittels kristallisieren aus Essigester-Petroläther 13,8 g weisses 1-( $\beta$ -p-Methoxyphenyl-isopropyl)-benzimidazol-on-(2) vom Smp. 106–107°. UV.-Spektrum (Feinsprit):  $\lambda_{max}$  227 m $\mu$  ( $\epsilon = 17100$ ); 284 m $\mu$  ( $\epsilon = 8500$ ); IR.-Spektrum (Feinsprit): Banden bei 2,87 und 5,88  $\mu$ .

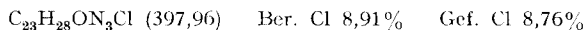
$C_{17}H_{18}O_2N_2$  (282,33) Ber. C 72,32 H 6,43 N 9,92% Gef. C 72,30 H 6,45 N 9,77%

Das 1-( $\beta$ -p-Methoxyphenyl-isopropyl)-benzimidazol-on-(2) bleibt unverändert, wenn man es mit Acetanhydrid 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt oder mit wässrigem  $NaNO_2$  in Eisessig behandelt.

*1-( $\beta$ -Piperidino-äthyl)-3- $\beta$ -methylstyryl-benzimidazol-on-(2) (XIV) aus IX.* 25 g 1- $\beta$ -Methylstyryl-benzimidazol-on-(2) (IX) (0,1 Mol) werden in einem mit Thermometer, Kühler, Kaliumhydroxyd-Rohr und Tropftrichter versehenen Rührkolben in 220 ml Dioxan gelöst, mit 4,7 g gepulvertem  $NaNH_2$  (0,12 Mol) versetzt und dann so lange unter Rühren und Rückfluss gekocht, bis keine  $NH_3$ -Entwicklung mehr feststellbar ist. Dann wird auf 70° abgekühlt, innert 20 Min. eine Lösung von 19,1 g  $\beta$ -Chloräthyl-piperidin (0,13 Mol) in 50 ml Toluol zugetropft und 5 Std.



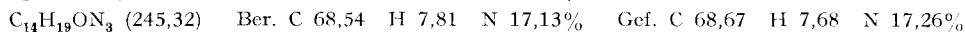
unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 2N Salzsäure aufgenommen, mit Essigester zweimal extrahiert, die saure wässrige Lösung mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester ausgezogen. Der mit Wasser gewaschene und über Magnesiumsulfat getrocknete Chloroform-Extrakt wird eingedampft. Der schwachbraune, ölige Rückstand wird in Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure in das farblose, kristalline Hydrochlorid übergeführt. Erhalten werden 32,1 g (80% d. Th. bezogen auf IX) vom Smp. 179–181°. Aus Alkohol-Äther umkristallisiert schmilzt die Substanz bei 181–182°. UV.-Spektrum (Feinsprit):  $\lambda_{\max}$  233 m $\mu$  ( $\epsilon = 18200$ ),  $\lambda_{\max}$  276 m $\mu$  ( $\epsilon = 12000$ ); IR.-Spektrum der freien Base (Methylenchlorid): Bande bei 5,85  $\mu$ .



Auf ähnliche Weise wurden die in der Tab. 3 aufgeführten Verbindungen erhalten.

1-( $\beta$ -Piperidino-äthyl)-benzimidazol-on-(2) (XI) und Phenylacetone (XIII) durch saure Hydrolyse von XIV. 4 g 1-( $\beta$ -Piperidino-äthyl)-3- $\beta$ -methylstyryl-benzimidazol-on-(2)-hydrochlorid (XIV-HCl) werden in 90 ml 1N Salzsäure 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen extrahiert man zweimal mit 100 ml Äther, trocknet die ätherische Lösung über MgSO<sub>4</sub> und dampft das Lösungsmittel ein. Erhalten werden 1,3 g schwachbraunes Öl, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon nach Umkristallisieren aus Essigester-Alkohol bei 152–153° schmilzt. Authentisches Phenylacetone-2,4-dinitrophenylhydrazon und Mischprobe schmelzen ebenso.

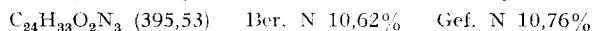
Die salzsaure wässrige Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung eben alkalisch gestellt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft, worauf man 2,3 g 1-( $\beta$ -Piperidino-äthyl)-benzimidazol-on-(2) (XV) erhält, welches nach Umkristallisation aus Essigester-Petroläther bei 99–101° schmilzt. UV.-Spektrum (Feinsprit):  $\lambda_{\max}$  229 m $\mu$  ( $\epsilon = 7000$ ); 282 m $\mu$  ( $\epsilon = 7400$ ); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,86 und 5,89  $\mu$ .



1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-3-( $\beta$ -p-methoxyphenyl-isopropyl)-benzimidazol-on-(2) aus XXg: 10,7 g 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-3-( $\beta$ -methyl-p-methoxystyryl)-benzimidazol-on-(2) (XXg) werden in 100 ml Alkohol in Gegenwart von 2,5 g Pd-Koble (10-proz.) bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ein und destilliert den öligen Rückstand im Kugelrohr im Hochvakuum, wobei das 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-3-( $\beta$ -p-methoxyphenyl-isopropyl)-benzimidazol-on-(2) als schwachgelbes Öl vom Sdp. 190–200°/0,01 Torr übergeht. IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Bande bei 5,88  $\mu$ .

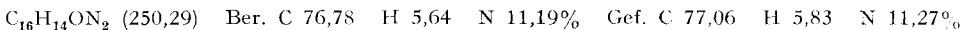


Nach diesem Verfahren wird auch das 1-( $\beta$ -Diäthylamino-äthyl)-3-( $\beta$ -p-äthoxyphenyl-isopropyl)-benzimidazol-on-(2) vom Sdp. 185–190°/0,01 Torr aus XXh gewonnen.



## B. Kondensation von $\gamma$ -Phenylacetessigester mit o-Phenylendiamin

4,7-Dihydro-5-benzyl-1-H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (XVI) (Verbindung C). Zu einer zum Sieden erhitzten Lösung von 13,7 g o-Phenylendiamin (0,126 Mol) in 450 ml Xylol werden innert 1 Std. 26 g  $\gamma$ -Phenylacetessigester (IIb)<sup>13</sup> (0,126 Mol) in 100 ml Xylol zugeotropft. Darauf destilliert man während 1 Std. ca. 200 ml Xylol ab. Man dampft dann im Vakuum auf 100 ml ein, fügt etwas Petroläther hinzu, kühlt auf 0° und filtriert die schwachgelben Nadeln ab. Erhalten werden 28 g der Verbindung C (XVI) vom Smp. 145–147° (88%). Aus Äthanol-Petroläther schmilzt sie bei 147–149°. UV.-Spektrum (Feinsprit):  $\lambda_{\max}$  290 m $\mu$  ( $\epsilon = 4400$ ) (Fig. 3); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,93, 5,90 und 6,07  $\mu$  (Fig. 6).



4,5,6,7-Tetrahydro-5-benzyl-1-H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7) (XVII) (Verbindung D) aus XVI. 5 g C (XVI) werden in 50 ml Feinsprit in Gegenwart von 1,5 g Pd-Kohle (10-proz.) bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Erhalten werden 4,1 g der Verbindung D (XVII) als weisse Kristalle vom Smp. 138–139° (aus Essigester-Petroläther). UV.-Spektrum (Feinsprit):

<sup>13</sup>) H. E. ZAUGG, J. Amer. chem. Soc. 68, 2492 (1946).

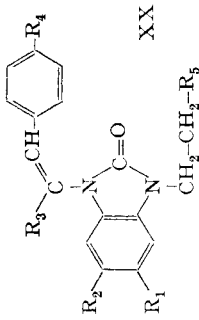


Tabelle 3.

Präp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Smp. °C Hydrochlorid	Summenformel	Berechnet %				Gefunden %			
								C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
a	H-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	154-156	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> OCl	69,07	7,56		8,86	68,93	7,54		9,01
b	H-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	191-193	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> OCl				9,50				9,52
c	H-	H-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H-	-N	89-90*)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O	76,76	7,78	11,19		76,46	8,09	11,28	
d	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	H-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	182-184 190-195**)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> OCl C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	75,61	7,79	12,03		75,73	7,97	12,17	
e	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	H-	-N	107-108	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> OCl, H <sub>2</sub> O	65,41	7,49			65,60	7,35		
f	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	181-182	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> OCl				8,91				8,76
g	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> O-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	168-169 190-200**)	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> OCl C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	72,79	7,70	11,07	8,56	72,55	7,50	11,18	8,70
h	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	183-185	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl				8,52				8,38
i	H-	H-	CH <sub>3</sub> -	Cl-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	178-180	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl				8,25				8,13
k	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	178-180 186-188	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> OCl <sub>2</sub> C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> OCl <sub>2</sub>				8,43 7,90				8,19 7,44

\*) Smp. der Base      \*\*) S.p./0,02 Torr der Base im Kugelrohr

$\lambda_{\max}$  222 m $\mu$  ( $\epsilon = 35600$ ); 297 m $\mu$  ( $\epsilon = 2900$ ) (Fig. 3); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,94 und 5,94  $\mu$  (Fig. 7).

$C_{16}H_{16}ON_2$  (252,30) Ber. C 76,16 H 6,39 N 11,10% Gef. C 76,04 H 6,42 N 11,06%

*1- $\alpha$ -Benzylvinyl-benzimidazol-on-(2)* (XVIII) (*Verbindung E*) aus *4,7-Dihydro-5-benzyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7)* (XVI) (*Verbindung C*). 2,5 g *4,7-Dihydro-5-benzyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-on-(7)* (XVI) kocht man 2 Std. in einer Lösung von 50 mg Natrium in 50 ml Cellosolve. Dann dampft man im Vakuum ein, nimmt in Essigester auf und schüttelt mit eiskalter 1N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus. Die über Magnesiumsulfat getrocknete Essigester-Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Man erhält so 1,5 g (60%) des Isomeren E vom Smp. 147–149°, Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial 120–125°. UV.-Spektrum (Feinsprit):  $\lambda_{\max}$  283 m $\mu$  ( $\epsilon = 5900$ ) (Fig. 1); IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,89 und 5,86  $\mu$ .

$C_{16}H_{14}ON_2$  (250,29) Ber. C 76,78 H 5,64 N 11,19% Gef. C 76,91 H 5,66 N 10,95%

*1- $\beta$ -Phenylisopropyl-benzimidazol-on-(2)* (X) aus XVIII. 300 mg *1- $\alpha$ -Benzylvinyl-benzimidazol-on-(2)* (XVIII) werden in 20 ml Feinsprit in Gegenwart von 100 mg Palladium-Kohle (10-proz.) bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft im Vakuum ein und kristallisiert aus Essigester-Petroläther. Erhalten werden 250 mg *1- $\beta$ -Phenylisopropyl-benzimidazol-on-(2)* (X) vom Smp. 127–128°; Misch-Smp. mit *1- $\beta$ -Phenylisopropyl-benzimidazol-on-(2)* (X) aus IX und XI ohne Depression.

Die UV.- und IR.-Spektren waren mit denjenigen von X aus IX und XI identisch.

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

#### SUMMARY

The reaction of *o*-phenylenediamine with  $\alpha$ -phenyl- and  $\gamma$ -phenyl-acetoacetic ester has been investigated. The former yields mainly *1- $\beta$ -methylstyryl-benzimidazole-2-one* (IX), the latter affords *4,7-dihydro-5-benzyl-1H-2,3-benzo-1,4-diazepin-7-one* (XVI). The structures of these products have been elucidated.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung