

Lösung versetzt und 5 Min. bei 0° stehengelassen. (Vorübergehende Bildung eines Niederschlages.) Das Reaktionsgemisch wurde mit 17 ml W von 0° und einer Spatelspitze NaOAc versetzt und wie bei XXIII beschrieben aufgearbeitet. Es resultierten 50 mg Rohprodukt. Aus Ä-Pn 43 mg feine Prismen vom Smp. 156–167°, die nach dem Umlösen bereits bei 148–158° schmolzen (Epimerisierung an C-17?). $[\alpha]_D^{23} = +9,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,008$ in Chf). UV.- und IR.-Spektrum siehe Theoret. Teil. FeCl_3 -Reaktion erst schwach, nach längerer Zeit stark positiv (wie Acetessigester).

SUMMARY

The structure of cinobufagin is shown to be 3 β -hydroxy-14,15 β -epoxy-16 β -acetoxy-5 β -bufa-20,22-dienolide.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel

242. Untersuchung über die Umisopropenylierung

von H. Hopff, U. Wyss und H. Lüssi

(20. IX. 60)

Carbonsäuren und Alkohole lassen sich mit Vinylacetat bzw. Vinyläthern in Gegenwart von Quecksilberverbindungen unter milden Reaktionsbedingungen in ihre Vinylderivate überführen¹). Ebenso konnten wir aus heterocyclischen Stickstoffverbindungen wie Saccharin, Benzotriazol, Benzimidazol und 2-Methylbenzimidazol²) durch Umsetzen mit Vinylacetat in Gegenwart von Mercurisulfat deren N-Vinyl-derivate mit sehr guten Ausbeuten erhalten. WATANABE und Mitarb³) konnten Allyl-äther durch Umallylierung in Gegenwart von Mercurisulfat darstellen.

Analoge Austauschreaktionen mit Isopropenylacetat wurden schon von HURD und Mitarb.⁴) versucht, jedoch ohne Erfolg. Diese setzten Isopropenylacetat mit Benzoesäure in Gegenwart von Mercuriacetat und p-Toluolsulfonsäure um, erhielten aber statt des Isopropenylbenzoats nach zwölfstündigem Erhitzen unter Rückfluss 90% Benzoesäureanhydrid. Wir erhielten mit Mercurisulfat oder reiner Schwefelsäure als Katalysator unter milderer Bedingungen mit Benzoesäure und p-Chlorbenzoesäure ähnliche Resultate.

Da sich Benzotriazol mit Vinylacetat in Gegenwart von Mercurisulfat praktisch quantitativ zu N-Vinylbenzotriazol umsetzen liess²), versuchten wir mit Isopropenylacetat eine ähnliche Austauschreaktion durchzuführen. Mit Mercurisulfat als Katalysator erhielten wir 81% N-Isopropenylbenzotriazol, welches noch geringe Mengen N-Acetylbenzotriazol enthielt. Letzteres wurde durch Chromatographie entfernt. Mit Mercuriacetat als Katalysator erhielten wir 20% eines teilweise kristallinen Gemisches ähnlicher Anteile von N-Isopropenylbenzotriazol und N-Acetylbenzotriazol, während mit Schwefelsäure als Katalysator N-Acetylbenzotriazol in 95-proz. Ausbeute anfiel.

¹) R. L. ADELMANN, J. org. Chemistry 14, 1057 (1949); W. H. WATANABE, J. Amer. chem. Soc. 79, 2828 (1957).

²) H. HOPFF, U. WYSS & H. LÜSSI, Helv. 43, 135 (1960).

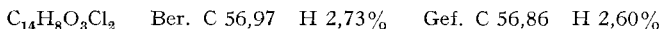
³) W. H. WATANABE & L. E. CONLON, J. org. Chemistry 23, 1666 (1958).

⁴) C. D. HURD, R. ROACH & C. W. HUFFMAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 104 (1956).

Bei der Umsetzung mit Vinylacetat in Gegenwart von Mercurisulfat verhielt sich Benzimidazol dem Benztriazol ähnlich²⁾. Bei analogen Umsetzungen mit Isopropenylacetat in Gegenwart von Mercurisulfat konnten wir nach wenigen Minuten Reaktionszeit 62,5% N-Acetylbenzimidazol isolieren, während kein N-Isopropenylderivat festgestellt wurde. Auch mit Schwefelsäure als Katalysator entstanden ähnliche Mengen von N-Acetylbenzimidazol. Bei längerer Reaktionszeit trat schon nach einer Stunde starke Verharzung auf. BOYER und Mitarb.⁵⁾ hatten Imidazole ebenfalls mit Isopropenylacetat in Gegenwart von Schwefelsäure umgesetzt, konnten jedoch kein N-Acetylbenzimidazol isolieren. Da sie die Ansätze eine Stunde unter Rückfluss erhitzen, war das entstandene, aber in diesem Milieu nach unseren Beobachtungen sehr unbeständige N-Acetylbenzimidazol, längst wieder verharzt.

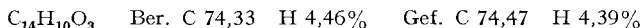
Experimenteller Teil

1. In 320 g (3,2 Mol) Isopropenylacetat wurden heiss 5 g (0,015 Mol) Mercuriacetat gelöst und dann unter Eiskühlung 0,5 ml 100-proz. (0,01 Mol) Schwefelsäure tropfenweise eingetragen. Die leicht trübe, stark gelb gefärbte Lösung wurde mit 50 g (0,32 Mol) p-Chlorbenzoesäure versetzt und 24 Std. bei 40–50° stehengelassen. Ein geringer Anteil eines braunen, harzartigen Rückstandes wurde abfiltriert und das Filtrat mit verdünnter Hydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, wobei 2,5 g p-Chlorbenzoesäure zurückgewonnen wurden. Das neutrale Filtrat wurde eingengt und bei 0,1 Torr destilliert. Bei 125° ging eine Hauptfraktion von 21 g über, aus welcher sich nach einigem Stehen p-Chlorbenzoesäure abschied. Die 10 g flüssige Anteile wurden auf der 10fachen Menge Aluminiumoxyd der Akt. I mit Benzol aufgezogen und mit Benzol eluiert. Die Eluate mit gleichem Smp. wurden mehrmals aus Benzol umkristallisiert und anschliessend sublimiert. Das Sublimat wurde dann nochmals aus Benzol umkristallisiert: farblose Nadeln vom Smp. 191°, die durch Smp. und Elementaranalyse als *p*-Chlorbenzoesäureanhydrid (Lit.: Smp. 193°) identifiziert wurden.



2. 38 g (0,24 Mol) p-Chlorbenzoesäure, 240 g (2,4 Mol) Isopropenylacetat und 2,0 ml 100-proz. Schwefelsäure wurden 30 Min. auf 60° erhitzt. Die Carbonsäure ging rasch und quantitativ in Lösung. Der Ansatz wurde in der oben beschriebenen Weise aufgearbeitet und chromatographiert. Das kristalline Eluat aus dem Chromatogramm wurde durch Misch-Smp. als *p*-Chlorbenzoesäureanhydrid identifiziert.

3. 40 g (0,33 Mol) Benzoesäure, 160 g (1,6 Mol) Isopropenylacetat und 0,5 ml 100-proz. Schwefelsäure wurden 2 Tage bei 40–50° belassen. Die klare Lösung wurde zur Entfernung des Monohydrats mit viel Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Der ölige, halbkristalline Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und das ausgefallene Edukt abfiltriert. Der flüssige Anteil wurde bei 2 Torr destilliert. Bei 160–170° gingen 4 g eines kristallisierbaren Produktes über, welches aus viel Petroläther bis zum konstanten Smp. von 43–44° umkristallisiert wurde und sich laut Elementaranalyse als *Benzoessäureanhydrid* erwies (Lit.: Smp. 42°).



Ein zweiter Ansatz mit viermal mehr Monohydrat wurde 2 Std. auf 60° erhitzt. In derselben Weise aufgearbeitet, ergab die Lösung 16 g (43% d. Th.) Benzoessäureanhydrid (HURD und Mitarb.⁴⁾ erhielten mit Mercuriacetat und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator nach zwölf Std. Rückfluss 90%).

4. In 240 g (2,4 Mol) Isopropenylacetat wurden 5 g (0,015 Mol) Mercuriacetat und 0,5 ml 100-proz. (0,01 Mol) Schwefelsäure gelöst und dann 29 g (0,24 Mol) Benztriazol eingetragen. Nach viertägigem Stehen bei 40–50° wurde die nun klare Lösung mit 10 g calc. Soda und 10 g wasserfreiem Natriumacetat geschüttelt, filtriert und das überschüssige Isopropenylacetat abdestilliert. Bei der Destillation des Rückstandes gingen bei 110–115°/0,1 Torr 31 g (81%) rohes *N*-Iso-

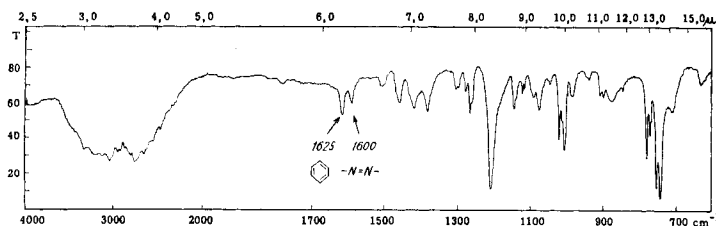
⁵⁾ J. H. BOYER, J. Amer. chem. Soc. 74, 6274 (1952).

Infrarot-Spektren

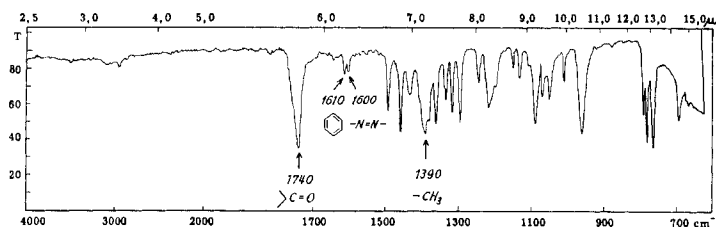
Zum Vergleich dienen folgende Angaben in cm^{-1} von L. J. BELLAMY⁶⁾:

Aromatisches System	: um 1600	$>\text{C}=\text{O}$:	1750–1705	
$-\text{N}=\text{N}-$:	1630–1575	$-\text{CH}_3$:	1420–1370
$>\text{C}=\text{C}<$:	1680–1620	$-\text{CH}_3, >\text{CH}_2, >\text{C}-\text{H}$:	3000–2900

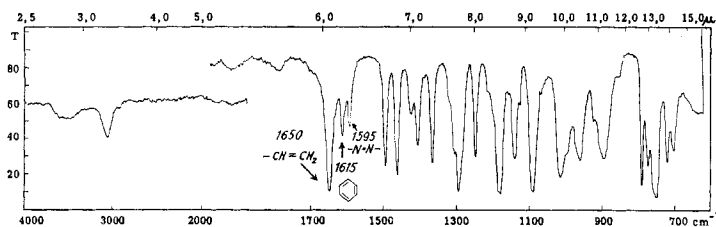
Benztriazol



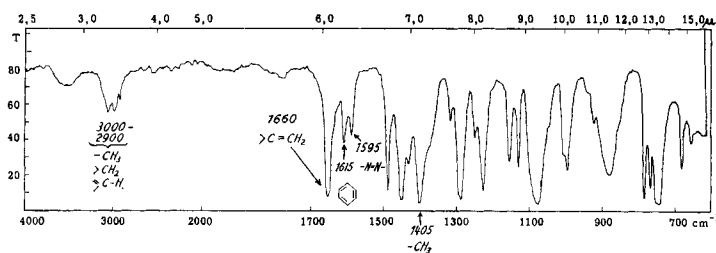
N-Acetylbenztriazol



N-Vinylbenztriazol (Darstellung s. 2)



N-Isopropenylbenztriazol (chromatographiert)



⁶⁾ L. J. BELLAMY, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, New York, John Wiley & Sons, Inc. (1954).

propenylbenztriazol als gelbes Öl über. Dieses wurde nochmals destilliert und bei -40° aus Gemischen von Aceton und Hexan mehrmals umkristallisiert. Die Analyse zeigte eine Verunreinigung mit einer sauerstoffhaltigen Komponente an. 1 g des Produktes wurde deshalb an der 60fachen Menge Aluminiumoxyd der Akt. II mit Gemischen von Benzol und Petroläther 9:1, 4:1 und 1:1 aufgetrennt. Da es sich beim Nebenprodukt um *N*-Acetylbenztriazol handelte, was aus IR.-Spektren eindeutig hervorging, wurde auf vollständiges Eluieren verzichtet. Die 680 mg Eluat wurden dreimal bei -40° aus Petroläther umkristallisiert und bei 0,1 Torr destilliert: Smp. 4–5°; Sdp. $110^{\circ}/0,1$ Torr; $n_D^{20} = 1,5911$.

$C_9H_9N_3$ Ber. C 67,90 H 5,70 N 26,40% Gef. C 68,07 H 5,75 N 26,56%

5. 240 g (2,4 Mol) Isopropenylacetat, 5 g (0,015 Mol) Mercuriacetat und 29 g (0,24 Mol) Benztriazol wurden 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Es wurde von geringen Mengen eines braunen Bodensatzes abfiltriert, die Lösung eingeengt und das zurückbleibende halbkristalline Öl destilliert. Unter 0,1 Torr ging bei 105 – 110° eine Hauptfraktion von 8,4 g über, während bei 110 – 115° ein Nachlauf von 6,4 g anfiel, welcher sofort kristallisierte. Nach dem Abkühlen auf 5° kristallisierte aus der Hauptfraktion ein mit dem Nachlauf identisches Produkt aus. Nach der Filtration wurde das Öl bei 0,1 Torr destilliert; das Destillat wurde wie oben beschrieben chromatographiert und konnte durch Sdp., Smp. und Brechungsindex als *N*-Isopropenylbenztriazol identifiziert werden. Reinausbeute: 4,52 g (11%).

Die direkt kristallisierten Anteile wurden aus Petroläther bis zum konstanten Smp. von 46° umkristallisiert. Das Produkt wurde durch Misch-Smp. und Elementaranalyse als *N*-Acetylbenztriazol identifiziert. Reinausbeute: 3,6 g (9%).

$C_8H_7ON_3$ Ber. C 59,62 H 4,38% Gef. C 59,67 H 4,52%

6. 15 g (0,12 Mol) Benztriazol, 120 g (1,2 Mol) Isopropenylacetat und 0,5 ml 100-proz. (0,01 Mol) Schwefelsäure wurden 48 Std. bei 40 – 50° belassen. Nach Zugabe von 5 g calc. Soda und nachfolgender Filtration wurde die Lösung eingeengt und die halbkristalline Masse aus Petroläther bei -40° bis zum konstanten Smp. von 46° umkristallisiert. Das gebildete *N*-Acetylbenztriazol fiel in 95-proz. Ausbeute an (vgl. Versuch 5).

7. 26 g (0,24 Mol) Benzimidazol, 240 g (2,4 Mol) Isopropenylacetat, 5 g Mercuriacetat und 0,5 ml 100-proz. Schwefelsäure wurden in der üblichen Weise zusammengegeben und bei 40 – 50° stehengelassen. Das Benzimidazol ging innerhalb weniger Min. in Lösung, doch traten schon nach $\frac{1}{4}$ Std. harzartige Ausfällungen auf, so dass der Versuch verworfen wurde.

Ein zweiter Versuch wurde im Kontaktrohr durchgeführt. In einem Chromatographierohr wurden 10 g wasserfreies Natriumacetat, 10 g calc. Soda und 26 g (0,24 Mol) Benzimidazol in dieser Reihenfolge übereinandergeschichtet. Die Säule wurde mit einem Wassermantel auf 40 – 50° aufgeheizt, dann liess man 240 g (2,4 Mol) Isopropenylacetat, in welchem 5 g Mercuriacetat und 0,5 ml 100-proz. Schwefelsäure gelöst waren, durchlaufen. Bei der Annahme eines Schüttvolumens von ca. $\frac{1}{2}$ des Gesamtvolumens lässt sich die mittlere Kontaktzeit zwischen Katalysatorlösung und Benzimidazol auf 60 Sek. schätzen. Das eingetragene Benzimidazol ging ganz in Lösung. Letztere wurde eingeengt und das zurückbleibende Öl im CLAISEN-Kolben bei 0,2 Torr destilliert. Bei 126 – 130° gingen 24 g einer bei 104 – 106° schmelzenden Fraktion über. Da der Smp. beim Umkristallisieren aus Gemischen von Aceton und Hexan, oder aus Äthanol kontinuierlich bis auf 174 – 176° anstieg (Benzimidazol: Smp. 174 – 176°), wurde das Produkt an der 20fachen Menge Aluminiumoxyd Akt. II mit Benzol aufgezogen und mit Benzol eluiert, was Gewähr dafür bot, dass unverändertes Edukt auf der Säule blieb. Die vereinigten Eluate schmolzen bei 112° und wurden durch Misch-Smp. als *N*-Acetylbenzimidazol (Lit.⁷⁾: Smp. 113 – 114°) identifiziert. Rohausbeute: 24 g (62,5%). Es wurde kein Isopropenylderivat isoliert.

8. 15 g (0,12 Mol) Benzimidazol, 120 g (1,2 Mol) Isopropenylacetat und 0,5 ml 100-proz. (0,01 Mol) Schwefelsäure wurden 5 Min. bei 40 – 50° belassen. Das Gemisch wurde mit 5 g calc. Soda versetzt, filtriert und eingeengt, der Rückstand mit warmem Benzol aufgenommen und 6 g (40%) des darin unlöslichen Benzimidazols abfiltriert. Aus dem benzolischen Filtrat wurden durch Einengen 10,5 g (55%) kristallines *N*-Acetylbenzimidazol gewonnen, das nach einmaliger Sublimation bei 110° schmolz; Misch-Smp. mit authentischem Vergleichsmaterial ohne Depression.

⁷⁾ A. BISTRZYCKI & G. PRZEWORSKI, Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 3490 (1912).

ZUSAMMENFASSUNG

Benzoessäure und p-Chlorbenzoessäure setzten sich mit Isopropenylacetat und Mercurisulfat oder Schwefelsäure als Katalysator zu den entsprechenden Anhydriden um.

Benztriazol ergab unter den gleichen Bedingungen mit: a) Mercurisulfat, 81% N-Isopropenylbenztriazol; b) Mercuriacetat, 20% eines Gemisches ähnlicher Anteile von Isopropenylbenztriazol und N-Acetylbenztriazol; c) Schwefelsäure, 95% N-Acetylbenztriazol.

Mit Benzimidazol konnte unter ähnlichen Bedingungen nur das N-Acetylderivat in 55–62,5% Ausbeute isoliert werden.

Technisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

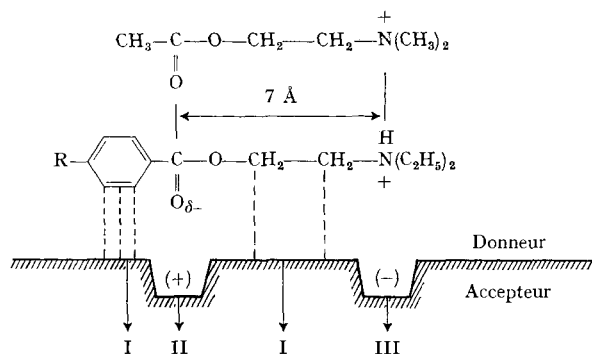
243. Synthèse et action de quelques anesthésiques locaux dérivés de la procaine

par J. Büchi, J. Enézian¹⁾ et G. Enézian; G. Valette et C. Pattani

(2 V 60)

D'une façon générale, les caractéristiques de structure communes à tous les anesthésiques locaux se ramènent à la présence d'un pôle relativement lipophile (responsable de l'affinité des anesthésiques pour les lipides de la cellule nerveuse), d'un pôle relativement hydrophile (responsable du transport de la molécule dans les milieux aqueux de l'organisme) et enfin d'une partie médiane qui relie les deux pôles. Dans le cas de la procaine cette partie médiane a une longueur de 7 Å, qui très probablement correspondrait dans le système donneur-accepteur à une répartition analogue, mais de signes opposés, chez l'accepteur de la cellule nerveuse²⁾.

Mentionnons l'analogie de cette partie médiane avec celle de l'acétylcholine:



I Liaisons de VAN DER WAALS

II Liaisons électrostatiques

III Liaisons ioniques

¹⁾ J. ENÉZIAN, Thèse 2710 E. P. F. Zurich, 1959.

²⁾ J. BÜCHI, J. ENÉZIAN & G. ENÉZIAN, Communication présentée à la section scientifique du XIX^e Congrès International des Sciences Pharmaceutiques, du 6–10 septembre 1959 à Zurich; J. BÜCHI, Die Pharmaka des autonomen Nervensystems, Subsidia Pharmaceutica I, Therapeutische Stoffklassen, Zürich 1957.