

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Stets wurden die entsprechenden Säurechloride ohne Zusatz eines Verdünnungsmittels mit 200 g 90 mol-proz. Kaliumfluorsulfinat pro 1 g-Atom „aktives“ Chlor gemischt und im Destillationskolben mit Kühler, Vorlage und Gasentbindungsrohr bei Normaldruck auf 80° (Badtemperatur) erhitzt. (Lediglich im Falle der Umsetzung von Phthalsäurechlorid wurde auf 100° erwärmt.) Das Ende der Umsetzungen konnte am Aufhören der Entwicklung von Schwefeldioxyd bequem erkannt werden. (Die Reaktionen benötigten in keinem Falle mehr als 30–45 Min.) Hiernach wurden die gebildeten Fluorverbindungen im Wasserstrahl- bzw. Ölpumpenvakuum abdestilliert und schließlich rektifiziert. Die Ausbeuten betragen in der Regel 80–95 %. Lediglich das Malonyldifluorid — das bereits bei Raumtemperatur aus Malonyldichlorid und Kaliumfluorsulfinat gebildet wird — konnte nur in sehr geringer Ausbeute erhalten werden, da es ebenso unbeständig ist wie das Säurechlorid. Zur Identifizierung wurden die Produkte analysiert und in die zugehörigen Säuren bzw. Amide oder Anilide übergeführt. Die dargestellten Säurefluoride besitzen je nach ihrer Flüchtigkeit einen mehr oder minder stechenden Geruch; die niedrig siedenden Vertreter dieser Stoffklasse wirken auf Augen und Nase heftig reizend. Bei 12 Torr liegen die Siedepunkte der Fluoride der höheren Monocarbonsäuren etwa 20° tiefer als die Siedepunkte der Chloride.

WOLFGANG KNOBLOCH

Pharmakologisch wirksame Benzimidazole, III¹⁾

Synthese von substituierten Benzimidazolen mit potentieller Antitumorwirkung

Aus dem Institut für Medizin und Biologie
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 10. Juni 1958)

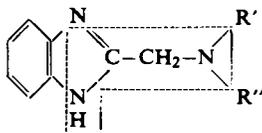
Es wird die Synthese von in 2-Stellung mit N-Lost, in 5- bzw. 5.6-Stellung mit Chlor substituierten Benzimidazolen beschrieben. Eine verbesserte Darstellungsmethode für das 1.2-Dichlor-4.5-diamino-benzol wird mitgeteilt.

Bei der Suche nach neuen cytotatisch wirksamen Substanzen wurde eine Reihe von Benzimidazolderivaten untersucht²⁾. Die Verbindungen sind wenig toxisch und zeigen je nach Beschaffenheit und der Stellung der Substituenten verschiedenartige pharmakologische Wirkung. Es interessierte insbesondere die Substitution in

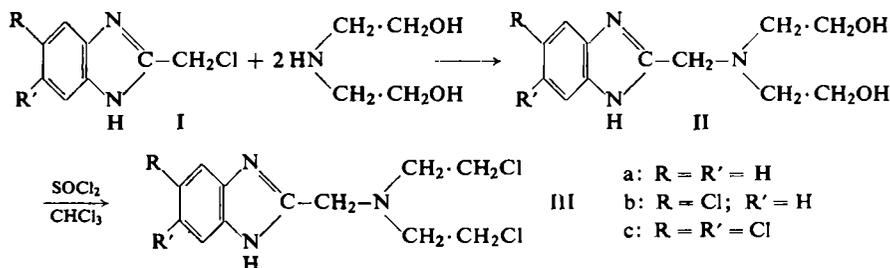
¹⁾ II. Mittel.: W. KNOBLOCH und K. RINTELEN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291/63, 180 [1958].

²⁾ K. RINTELEN und W. KNOBLOCH, Acta biologica et medica Germanica I/1/109 [1958].

2-Stellung, die bei einer Atomgruppierung von N—C—C—N (s. folgende Formel) schon früher als antihistaminwirksam erkannt worden war³⁾.



In diesem Zusammenhang wurden die Benzimidazole III a—c synthetisiert, welche in 2-Stellung die Gruppierung des N-Lost tragen; nach I. TAMM und K. FOLKERS⁴⁾ war dabei durch Halogensubstitution im Benzolkern u. U. eine verstärkte pharmakologische Wirkung zu erwarten. Zur Darstellung von IIIa wurde 2-Chlormethylbenzimidazol (Ia) mit Diäthanolamin zur Verbindung IIa kondensiert. IIa wurde



wegen seiner hohen Löslichkeit als Dihydrochlorid isoliert und nach Umkristallisation mit Thionylchlorid in Chloroform oder reinstem Benzol zu IIIa umgesetzt⁵⁾. Analog verläuft die Synthese des 5,6-dichlorsubstituierten Derivates IIIc.

Schwierigkeiten ergaben sich jedoch bei der Kondensation des 5-Chlor-2-chlormethylbenzimidazols (Ib) mit Diäthanolamin. Im Gegensatz zu IIa und IIc, welche beide in Wasser leicht löslich sind, fielen beim Versetzen einer Probe der alkoholischen Reaktionslösung mit Wasser gelbe, käsige Niederschläge, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Bei einem weiteren Ansatz in wasserfreiem Aceton⁵⁾ ließen sich mit Wasser erhebliche Anteile unlöslicher Produkte fällen. Aus dem Filtrat wurde nach Abdampfen des Acetons und Aufnehmen mit Wasser das Kondensationsprodukt als Pikrat gefällt und nach GINSBURG⁵⁾ aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug jedoch nur $\frac{1}{3}$ der zu erwartenden Menge.

Dieses Verhalten des 5-Chlor-2-chlormethylbenzimidazols (Ib) stimmt überein mit der Feststellung von A. E. KING und R. M. ACHESON⁶⁾, die bei einer Beschreibung der Synthese dieses Stoffes berichten, daß nur $\frac{1}{3}$ der anfallenden Substanz in Aceton löslich war, ohne aber näher auf diese Beobachtung einzugehen. Als Grund für diese Erscheinung konnte eine Dimerisierung von Ib in Gegenwart von basischen Reagenzien festgestellt werden. Näheres hierüber sowie über das Verhalten der kernsubstituierten 2-Chlormethylbenzimidazole wird nach Abschluß der Arbeiten mitgeteilt werden.

³⁾ D. JERCHEL, H. FISCHER und M. KRACHT, Liebigs Ann. Chem. **575**, 162 [1952].

⁴⁾ J. exp. Medicine **99**, 227 [1954].

⁵⁾ O. F. GINSBURG und B. A. PORAI-KOSCHITZ, J. allg. Chem. (russ.) **27**, 411 [1957].

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] **1949**, 1396.

Für die Synthese des 5.6-Dichlor-2-chlormethyl-benzimidazols (Ic) mußte aus Rentabilitätsgründen ein anderer Weg als der von Hw. DELLWEG, E. BECHER und K. BERNHAUER⁷⁾ angegebene beschrieben werden. Die dort beschriebene Nitrierung von *o*-Dichlorbenzol zum 1.2-Dichlor-4-nitro-benzol läßt sich nur mit relativ kleinen Ansätzen erfolgreich durchführen. Selbst dann ist das erhaltene Produkt niemals isomerenfrei. Es wurde deshalb *p*-Nitrochlorbenzol als Ausgangsprodukt gewählt, welches sich in Gegenwart von FeCl₃ bei höherer Temperatur zum 1.2-Dichlor-4-nitro-benzol chlorieren läßt. Dieses ist frei von Isomeren und liegt nahezu quantitativ in der festen Modifikation vor⁸⁾. Die Ausbeute beträgt etwa 90% d. Th. Durch Weinternitrieren erhält man dann das 1.2-Dichlor-4.5-dinitro-benzol, aus welchem durch Reduktion das entsprechende *o*-Phenylendiamin gewonnen wird.

Die Reduktion mit Na-Dithionit nach Hw. DELLWEG⁷⁾ ließ sich in der angegebenen Weise für die Herstellung größerer Mengen des Diamins nicht anwenden, da sich die beschriebene Aufarbeitung als zu umständlich erwies. Durch Reduktion mit Zinn und rauchender Salzsäure konnte das Zinndoppelsalz des Diamins rein erhalten werden, welches in 86-proz. Ausbeute in das freie Diamin übergeführt wurde. Die Weiterverarbeitung zum 5.6-Dichlor-2-chlormethyl-benzimidazol bietet dann keine Schwierigkeiten mehr.

Die dargestellten Benzimidazole erwiesen sich als gut verträgliche und gut wirksame Substanzen.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen sind an anderer Stelle veröffentlicht²⁾.

Für die Ausführung der Mikroelementaranalyse danke ich Frau F. KNOBLOCH, für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit Fräulein W. FUCHS.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden auf dem Boëtius-Heiztisch bestimmt und sind korrigiert.

2-Chlormethyl-benzimidazol (Ia): Darst. nach M.A. PHILLIPS⁹⁾ durch Kochen von 1 Mol *o*-Phenylendiamin mit 1.1 Mol *Chloressigsäure* in 4*n* eisenfreier HCl während 45 Min. unter Rückfluß. Neutralisieren der erkalteten Mischung unter starker Kühlung und kräftigem Rühren mit Ammoniak bis zur einsetzenden Trübung und Ausfällen mit Natriumhydrogencarbonat ergab ein weißes krist. Produkt, welches auf Ton getrocknet wurde. Schmp. 163°. Ausb. 80% d. Th. Die Substanz war zur Weiterverarbeitung genügend rein.

4-Chlor-o-phenylendiamin: Durch Nitrieren von *p*-Chlor-acetanilid nach F. ULLMANN und F. MAUTHNER¹⁰⁾. Die Ausbeute ließ sich erhöhen, wenn man das acetylierte Chlor-nitroanilin durch Gießen der Reaktionsmasse auf Eis isolierte und die Acetylgruppe mit Salzsäure abspaltete. Das so erhaltene Chlornitroanilin wurde mit äquivalenten Mengen Zinn vermischt und mit konz. Salzsäure übergossen. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde so lange auf dem Wasserbad erhitzt, bis alles Zinn in Lösung gegangen war.

⁷⁾ Biochem. Z. 327, 446 [1955/56].

⁸⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 167297; C. 1906 I, 880.

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 1928, 2393.

¹⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 4027 [1903].

*) Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden auf dem Boëtius-Heiztisch bestimmt und sind korrigiert.

Beim Einengen der Lösung i. Vak. erstarrte das Ganze zu einer festen Masse, aus der durch vorsichtiges Eintragen in eisgekühlte 20-proz. Natronlauge das gesuchte 4-Chlor-*o*-phenylendiamin erhalten wurde. Weiße Kristalle (aus Wasser), Schmp. 76–78° (Lit.¹⁰): 76°). Ausb. 71.5 % d. Th.

$C_6H_7ClN_2$ (142.6) Ber. C 50.54 H 4.95 Gef. C 50.57 H 5.01

4.5-Dichlor-*o*-phenylendiamin

1.2-Dichlor-4-nitro-benzol: 52 g *p*-Nitrochlorbenzol und 2 g $FeCl_3$ (sublim.) wurden im Ölbad auf 120° Innentemperatur erhitzt und dann so lange Chlor eingeleitet, bis die Gewichtszunahme 13 g betrug. Das in Benzol aufgenommene Produkt wurde dann nacheinander mit verd. Salzsäure, Natriumcarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über $CaCl_2$ wurde das Benzol abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 136–139°. Ausb. 42 g.

Das Produkt ist bei Zimmertemperatur fest. Zur Weiterverarbeitung muß es auf Ton scharf abgepreßt werden, da geringe Mengen von Isomeren die Ausbeute der nächsten Stufe stark herabsetzen.

1.2-Dichlor-4.5-dinitro-benzol: 9.5 g Dichlornitrobenzol ließ man langsam zu einer Mischung von 53 ccm HNO_3 (*d* 1.52) und 80 ccm H_2SO_4 (*d* 1.84) zulaufen und erhitzte unter Rühren und Rückfluß auf 110°. Nach 6 Stdn. wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 106° (Lit.⁷): 103°), Ausb. 6 g (55.5 % d. Th.).

4.5-Dichlor-*o*-phenylendiamin: 28 g Dichlordinitrobenzol wurden mit 57 g gekörntem Zinn und 150 ccm konz. Salzsäure auf dem Wasserbad zur Reaktion gebracht. Nachdem die erste heftige Reaktion beendet war, wurde 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die dunkelbraune Flüssigkeit wurde mit Kohle geklärt und mit Chlorwasserstoff übersättigt, wobei das Hydrochlorid ausfiel. Nach Zugabe von absol. Alkohol/Äther war die Fällung vollständig. Das Hydrochlorid wurde abgesaugt und in eiskalte 20-proz. Natronlauge eingerührt, wobei sich das Diamin kristallin abschied. Nach Umkristallisieren aus Wasser weiße Nadeln und Blättchen, Schmp. 161°, Ausb. 86 % d. Th.

$C_6H_6Cl_2N_2$ (177.0) Ber. C 40.70 H 3.42 Gef. C 40.79 H 3.52

2-Chlormethyl-5-chlor-benzimidazol (*Ib*): Äquivalente Mengen 4-Chlor-*o*-phenylendiamin und Chloressigsäure wurden in 4*n* HCl 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wurde unter Eiskühlung neutralisiert bis zur bleibenden Trübung, das Produkt mittels eiskalter Hydrogencarbonatlösung gefällt und aus Benzol/Ligroin umkristallisiert. Schmp. 136–138°. Ausb. 86 % d. Th.

$C_8H_6Cl_2N_2$ (201.1) Ber. C 47.79 H 3.01 Gef. C 47.63 H 3.07

2-Chlormethyl-5.6-dichlor-benzimidazol (*Ic*) wurde analog *Ib* hergestellt. Blättchen aus Benzol/Ligroin. Schmp. 186–187°. Ausb. 72.5 % d. Th.

$C_8H_5Cl_3N_2$ (235.5) Ber. C 40.79 H 2.14 Gef. C 40.81 H 2.32

2-[Bis-(β -hydroxy-äthyl)-aminomethyl]-benzimidazol (*IIa*): 16.6 g 2-Chlormethyl-benzimidazol wurden in 100 ccm absol. Alkohol/absol. Äther (1:1 Vol.) gelöst, mit einer absol. alkohol. Lösung von 21.0 g krist. Diäthanolamin versetzt und unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 30 Min. wurde unterbrochen und in die erkaltete Lösung Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausgefallene zähe Öl wurde mehrmals mit alkohol. HCl/Äther geschüttelt; es kristallisierte beim Reiben unter Eiskühlung. Das abgesaugte Produkt wurde in sehr wenig Wasser gelöst, mit Kohle geklärt und nach Sättigung mit Chlorwasserstoff mit Alkohol/Äther gefällt. Dihydrochlorid, Schmp. 165–166°. Ausb. 76.5 % d. Th.

$C_{12}H_{17}N_3O_2 \cdot 2HCl$ (308.2) Ber. C 46.76 H 6.22 Gef. C 46.95 H 6.49

2-[Bis-(β -hydroxy-äthyl)-aminomethyl]-5-chlor-benzimidazol (IIb): 20 g 2-Chlormethyl-5-chlor-benzimidazol wurden in 250 ccm wasserfreiem Aceton aufgeschlämmt, mit 10,5 g Diäthanolamin versetzt und nach Zugabe von 9 g entwässertem Natriumacetat 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Ohne das ausgeschiedene Salz abzufiltrieren, wurde das Aceton i. Vak. weitgehend entfernt und der Rückstand mit 500 ccm Wasser aufgenommen. Die hierbei ausfallenden käsigen Produkte wurden abgetrennt, das Filtrat wurde mit Kohle geklärt und mit konz. Pikrinsäurelösung versetzt. Das Pikrat schied sich sofort in goldgelben, feinkristallinen Flocken ab. Nach 6 Stdn. wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die noch feuchte Substanz wurde mit 200 ccm konz. Salzsäure übergossen, die sich abscheidende Pikrinsäure durch mehrfaches Ausschütteln mit Benzol entfernt und der salzsaure Rückstand i. Vak. eingedampft. Der als Öl verbleibende Rückstand wurde durch mehrfaches Abdampfen mit absol. Alkohol, Alkohol/Chloroform und Aceton zur Kristallisation gebracht. Das Dihydrochlorid fiel als schwach gelbliches Kristallpulver an. Schmp. 146–147°. Ausb. 35 % d. Th.



2-[Bis-(β -hydroxy-äthyl)-aminomethyl]-5,6-dichlor-benzimidazol (IIc): Darst. analog IIb. Dihydrochlorid Schmp. 142–145°. Ausb. 43 % d. Th.

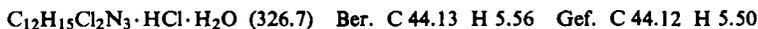


Umsetzung der Diäthanolaminverbindungen mit Thionylchlorid: Die Hydrochloride der Verbindungen wurden in 100 ccm reinstem Benzol oder Chloroform aufgeschlämmt und mit einem Überschuß von reinem Thionylchlorid versetzt. Die einsetzende Reaktion wurde auf dem Wasserbad zu Ende geführt. Das ausgefallene oft schmierige Produkt wurde aus Dioxan umkristallisiert.

Zur besonderen Reinigung löste man die Hydrochloride in Wasser und erhielt die Basen durch vorsichtiges Zugeben von verd. eiskalter Hydrogencarbonatlösung in weißen Blättchen oder Nadeln. Nach Abtrennen und Trocknen wurden diese in absol. alkohol. HCl gelöst und die Hydrochloride mit wasserfreiem Äther gefällt.

2-[Bis-(β -chlor-äthyl)-aminomethyl]-benzimidazol (IIIa):

Hydrochlorid: Schmp. 155–156° (Lit.⁵): 155–156°. Ausb. 86 % d. Th.



2-[Bis-(β -chlor-äthyl)-aminomethyl]-5-chlor-benzimidazol (IIIb): Hydrochlorid Schmp. 148 bis 150°. Ausb. 72 % d. Th.



2-[Bis-(β -chlor-äthyl)-aminomethyl]-5,6-dichlor-benzimidazol (IIIc): Hydrochlorid Schmp. 152–156°. Ausb. 68–72 % d. Th.

