

Aminosäureantagonisten. III

 ω -[Bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propion- bzw. -buttersäuren als potentielle Cytostatika

VON WERNER OZEGOWSKI UND DIETRICH KREBS

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von ω -[Benzimidazolyl-(2)]-propion- bzw. -buttersäuren beschrieben, die in 5-Stellung durch eine Stickstofflostgruppe und in 1-Stellung durch eine Methyl-, Äthyl- oder Phenylgruppe substituiert sind.

Nachdem in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ die Synthese von β -[1-substituierten-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-DL-alaninen beschrieben wurde, befaßten wir uns mit der Synthese von ω -[Benzimidazolyl-(2)]-propion- bzw. -buttersäuren, die in 5-Stellung durch eine Stickstofflostgruppe und in 1-Stellung durch eine Methyl-, Äthyl- oder Phenylgruppe substituiert waren. Von O. F. GINZBURG, B. A. PORAJ-KOŠIĆ und K. JU. MARJANOVSKAJA²⁾ ist die Darstellung des 5(6)-[Bis-(β -chloräthyl)-amino]-2-methyl-benzimidazols ohne nähere Angaben seiner cytotostatischen Eigenschaften beschrieben worden.

Durch die Synthese der [Benzimidazolyl-(2)]-alkancarbonsäuren sollte geprüft werden, ob der Ersatz der Alaningruppe durch die Alkancarbonsäuregruppe einen Einfluß auf die cytotostatischen Eigenschaften dieser Verbindungen besitzt. Die Synthese der Verbindungen wurde in folgender Weise vorgenommen. N¹-substituiertes-4-nitro-phenyldiamin-(1.2) wurde in benzolischer Lösung mit Bernsteinsäure- bzw. Glutarsäureanhydrid umgesetzt. Die entstandenen Monoanilide wurden mit 3n Salzsäure zu den [1-substituierten-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-alkancarbonsäuren cyclisiert. Die Nitroverbindungen wurden verestert und anschließend mit Raney-Nickel bei Atmosphärendruck zu den entsprechenden Aminen reduziert. Durch Umsetzen mit Äthylenoxyd wurden die Bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-Ver-

¹⁾ W. OZEGOWSKI, D. KREBS u. M. WUNDERWALD, J. prakt. Chem. [4], 20, 166 (1963).

²⁾ O. F. GINZBURG, B. A. PORAJ-KOŠIĆ u. K. JU. MARJANOVSKAJA, J. allg. Chem. (russ.) 30, 570 (1960).

bindungen erhalten, die durch Reaktion mit Thionylehlorid in die [Bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-alkancarbonsäureester übergeführt wurden. Anschließend wurden die Ester durch Kochen mit konz. Salzsäure verseift.

Schwierigkeiten bereitete die Reindarstellung der β -[1-Äthyl-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure und der γ -[1-Phenyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure. Sie konnten nur in Form ihrer Pikrate isoliert werden. Nach Spaltung der Pikrate konnten beide oben genannten Verbindungen lediglich in sirupöser Form erhalten werden. Ihre Kristallisation gelang nicht.

Über die cytotostatische Wirksamkeit dieser Verbindungen am EHRLICH-schen Ascites-Carcinom der weißen Maus wird zu einem späteren Zeitpunkt an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

Bernsteinsäure-2-methylamino-5-nitro-monoanilid (I)

55,4 g N¹-Methyl-4-nitro-phenylendiamin-(1.2) (0,33 Mol) und 35,5 g Bernsteinsäureanhydrid (0,33 Mol) werden in 350 ml Benzol suspendiert und unter Rühren 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Es bildet sich ein dicker gelber Brei, der abgesaugt, mit wenig kaltem Alkohol gewaschen und getrocknet wird.

Ausbeute: 47,7 g (51,5% d. Th.), gelbe Kristalle aus Alkohol. F. 189–192°.

C₁₁H₁₃N₃O₅ (267,2) ber.: C 49,43; H 4,90; N 15,74;
gef.: C 49,46; H 4,95; N 15,65.

Bernsteinsäure-2-äthylamino-5-nitro-monoanilid (II)

Darstellung wie I.

Ausbeute: 62% d. Th., gelbe Kristalle aus Alkohol, F. 190–191,5°.

C₁₂H₁₅N₃O₅ (281,3) ber.: C 51,24; H 5,37; N 14,94;
gef.: C 51,39; H 4,94; N 15,08.

Bernsteinsäure-2-phenylamino-5-nitro-monoanilid (III)

Darstellung wie I.

Ausbeute: 61% d. Th., gelbe Kristalle aus Alkohol, F. 190–191°.

C₁₆H₁₅N₃O₅ (329,3) ber.: C 58,36; H 4,59; N 12,76;
gef.: C 58,17; H 4,54; N 12,97.

Bei den folgenden Verbindungen (IV–VI) wurde Glutarsäureanhydrid an Stelle von Bernsteinsäureanhydrid eingesetzt.

Glutarsäure-2-methylamino-5-nitro-monoanilid (IV)

Darstellung wie I.

Ausbeute: 78% d. Th., gelbe Kristalle aus Alkohol, F. 170,5–171,5°.

C₁₂H₁₅N₃O₅ (281,3) ber.: C 51,24; H 5,38; N 14,94;
gef.: C 51,21; H 5,39; N 15,05.

Glutarsäure-2-äthylamino-5-nitro-monoanilid (V)

Darstellung wie I.

Ausbeute: theoretisch, gelbe Kristalle aus Alkohol, F. 162–163°.

$C_{13}H_{17}N_3O_5$ (295,3) ber.: C 52,88; H 5,80; N 14,24;
gef.: C 52,65; H 5,92; N 14,26.

Glutarsäure-2-phenylamino-5-nitro-monoanilid (VI)

Darstellung wie I.

Ausbeute: 42% d. Th., gelbe Kristalle aus Alkohol, F. 150,5–152°.

$C_{17}H_{17}N_3O_5$ (343,4) ber.: C 59,45; H 4,99; N 12,24;
gef.: C 59,51; H 4,94; N 12,24.

 β -[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (VII)

47,7 g Bernsteinsäure-2-methylamino-5-nitro-monoanilid (0,17 Mol) werden mit 750 ml 3 n Salzsäure 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wird anschließend mit Kohle gekocht, filtriert und in Eiswasser gegossen. Die saure Lösung bringt man mit Ammoniak auf pH 3–4.

Ausbeute: 37,1 g (76,7% d. Th.), schwach gelbe Nadeln aus Alkohol, F. 271–273,5°.

$C_{11}H_{11}N_3O_4$ (249,2) ber.: C 53,02; H 4,45; N 16,87;
gef.: C 52,96; H 4,68; N 16,76.

 β -[1-Äthyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (VIII)

Darstellung wie VII.

Ausbeute: 80% d. Th., fast farblose Kristalle aus Dimethylformamid-Wasser (1:1), F. 266–268°.

$C_{12}H_{13}N_3O_4$ (263,3) ber.: C 54,74; H 4,97; N 15,96;
gef.: C 54,83; H 5,06; N 15,84.

 β -[1-Phenyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (IX)

Darstellung wie VII.

Ausbeute: 88% d. Th., farblose Kristalle aus Alkohol, F. 236–238,5°.

$C_{16}H_{13}N_3O_4$ (311,3) ber.: C 61,85; H 4,22; N 13,53;
gef.: C 61,89; H 4,34; N 13,63.

 γ -[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (X)

Darstellung wie VII.

Ausbeute: 89% d. Th., gelbliche Kristalle aus Alkohol, F. 213,5–215,5°.

$C_{12}H_{13}N_3O_4$ (263,3) ber.: C 54,74; H 4,97; N 15,96;
gef.: C 54,71; H 4,69; N 15,83.

 γ -[1-Äthyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (XI)

Darstellung wie VII.

Ausbeute: 64% d. Th., fast farblose Kristalle aus Dimethylformamid-Wasser (1:1), F. 216–221°.

$C_{13}H_{15}N_3O_4$ (277,3) ber.: C 56,30; H 5,46; N 15,15;
gef.: C 56,40; H 5,54; N 15,16.

γ -[1-Phenyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (XII)

Darstellung wie VII.

Ausbeute: 77% d. Th., farblose Kristalle aus Alkohol, F. 192,5–193,5°.

$C_{17}H_{15}N_3O_4$ (325,3) ber.: C 62,77; H 4,65; N 12,92;
gef.: C 62,57; H 4,68; N 13,19.

β -[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (XIII)

37,1 g β -[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (0,15 Mol) werden mit 190 ml abs. Alkohol und 10 ml konz. Schwefelsäure 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung gießt man nach dem Erkalten in 400 ml Wasser und neutralisiert mit Natriumcarbonat. Der ausgefallene Ester wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 39,8 g (72% d. Th.), farblose Kristalle aus 50 proz. Alkohol, F. 105–106°.

$C_{13}H_{15}N_3O_4$ (277,3) ber.: C 56,30; H 5,45; N 15,14;
gef.: C 56,12; H 5,87; N 14,87.

β -[1-Äthyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (XIV)

Darstellung wie XIII.

Ausbeute: 70,6%, farblose Kristalle aus Alkohol, F. 77,5–78°.

$C_{14}H_{17}N_3O_4$ (291,3) ber.: C 57,72; H 5,88; N 14,42;
gef.: C 57,84; H 5,90; N 14,03.

β -[1-Phenyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (XV)

Darstellung wie XIII.

Ausbeute: 58% d. Th., farblose Kristalle aus Alkohol, F. 116–117°.

$C_{18}H_{17}N_3O_4$ (339,4) ber.: C 63,71; H 5,04; N 12,38;
gef.: C 63,33; H 5,03; N 12,48.

γ -[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XVI)

Darstellung wie XIII.

Ausbeute: 68% d. Th., schwach gelbe Kristalle aus verd. Alkohol, F. 109–110°.

$C_{14}H_{17}N_3O_4$ (291,3) ber.: C 57,72; H 5,88; N 14,43;
gef.: C 57,59; H 5,93; N 14,44.

γ -[1-Äthyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XVII)

Darstellung wie XIII.

Ausbeute: 69,3% d. Th., fast farblose Kristalle aus verd. Alkohol, F. 78–79°.

$C_{15}H_{19}N_3O_4$ (305,3) ber.: C 59,01; H 6,27; N 13,75;
gef.: C 59,06; H 6,43; N 13,76.

γ -[1-Phenyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XVIII)

Darstellung wie XIII.

Ausbeute: 60% d. Th., hellgelbe Kristalle aus Alkohol, F. 74,5–75,5°.

$C_{19}H_{19}N_3O_4$ (353,4) ber.: C 64,56; H 5,42; N 11,89;
gef.: C 64,69; H 5,44; N 12,17.

 β -[1-Methyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (XIX)

34 g β -[1-Methyl-5-nitro-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (0,12 Mol) werden in 800 ml Essigester-Methanol (1:1) gelöst und unter Zusatz von Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wird in etwa 1,5 Stunden aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der zurückbleibende Sirup kristallisiert schwer. Die Kristalle schmelzen bei 50–55°. Ausbeute 24 g (81% d. Th.). Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt, F. 197,5–199°. Gelbe Kristalle aus Alkohol.

$C_{13}H_{17}N_3O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (476,4) ber.: C 47,90; H 4,23; N 17,64;
gef.: C 47,70; H 4,12; N 17,65.

 β -[1-Äthyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (XX)

Darstellung wie XIX.

Ausbeute fast quantitativ, F. 51–56°.

Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt, F. 171–172°. Gelbe Kristalle aus Alkohol.

$C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (490,4) ber.: C 48,98; H 4,53; N 17,14;
gef.: C 48,96; H 4,59; N 17,08.

 β -[1-Phenyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (XXI)

Darstellung wie XIX.

Ausbeute fast quantitativ, farblose Nadeln aus Essigester, F. 124–126°.

$C_{19}H_{19}N_3O_2$ (309,4) ber.: C 69,87; H 6,20; N 13,59;
gef.: C 69,98 H 6,26 N 13,60.

 γ -[1-Methyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XXII)

Darstellung wie XIX.

Ausbeute: 97,3% d. Th., fast farbloses Kristallpulver aus Essigester, F. 130,5–132°.

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (261,3) ber.: C 64,35; H 7,33; N 16,08;
gef.: C 64,15; H 7,57; N 16,16.

 γ -[1-Äthyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XXIII)

Darstellung wie XIX.

Ausbeute: fast quantitativ, Kristalle aus Alkohol, F. 117–120°.

$C_{15}H_{21}N_3O_2$ (275,4) ber.: C 65,41; H 7,69; N 15,26;
gef.: C 65,24; H 7,25; N 15,24.

γ -[1-Phenyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XXIV)

Darstellung wie XIX.

Ausbeute: 82% d. Th., Kristalle aus Essigester, F. 56–61°. Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt, F. 147–152°. Gelbe Nadeln aus Alkohol.

$C_{19}H_{21}N_3O_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (552,5) ber.: C 54,35; H 4,38; N 15,21;
gef.: C 54,45; H 4,46; N 15,12.

**β -[1-Methyl-5-bis-(β' -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propion-
säureäthylester (XXV)**

9,6 g β -[1-Methyl-5-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure-äthylester (0,04 Mol) werden in 80 ml Eisessig und 80 ml Wasser gelöst und bei 0° mit 20 ml Äthylenoxyd (\sim 0,4 Mol) versetzt. Nach 48stündigem Rühren bei Zimmertemperatur gießt man die Lösung in 320 ml Wasser und neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat. Die neutrale Lösung wird mit insgesamt 1 l Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen des Extraktes über Natriumsulfat wird der Essigester im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 12,1 g eines braunen Sirups (90,5% d. Th.).

Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt.

Gelbe Nadeln aus Alkohol, F. 152–153°.

$C_{17}H_{25}N_3O_4 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (564,5) ber.: C 48,94; H 5,00; N 14,89;
gef.: C 48,51; H 5,07; N 14,64.

Die in sirupöser Form anfallenden Verbindungen werden für die weitere Verarbeitung ohne Reinigung eingesetzt.

**β -[1-Äthyl-5-bis-(β' -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propion-
säureäthylester (XXVI)**

Darstellung wie XXV.

Ausbeute: 90% d. Th. eines braunen Sirups.

Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt, F. 179–181,5°. Gelbe Kristalle aus Alkohol.

$C_{18}H_{27}N_3O_4 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (578,3) ber.: C 49,80; H 5,22; N 14,54;
gef.: C 49,92; H 5,06; N 14,33.

**β -[1-Phenyl-5-bis-(β' -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propion-
säureäthylester (XXVII)**

Darstellung wie XXV.

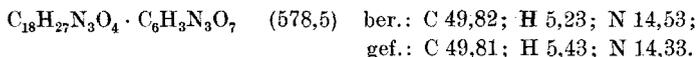
Ausbeute fast quantitativ. Brauner Sirup, der nicht kristallisiert. Es wird das Pikrat hergestellt, F. 163–164°.

$C_{22}H_{27}N_3O_4 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (626,6) ber.: C 63,67; H 4,82; N 13,38;
gef.: C 63,66; H 4,88; N 13,46.

**γ -[1-Methyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butter-
säureäthylester (XXVIII)**

Darstellung wie XXV.

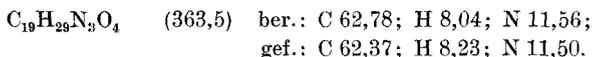
Ausbeute: 91% d. Th., brauner Sirup, der nicht kristallisiert*). Zur Identifizierung wird das Pikrat hergestellt, F. 142–144°. Gelbe Nadeln aus Alkohol.



γ -[1-Äthyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XXIX)

Darstellung wie XXV.

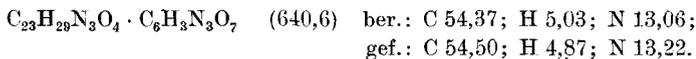
Ausbeute: 86% d. Th., farblose Blättchen aus verd. Alkohol, F. 115–116°.



γ -[1-Phenyl-5-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäureäthylester (XXX)

Darstellung wie XXV.

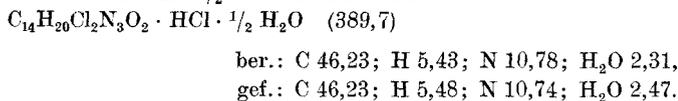
Ausbeute fast quantitativ. Brauner Sirup, der nicht kristallisiert. Es wird das Pikrat hergestellt, F. 113–114°. Gelbe Kristalle aus Alkohol.



β -[1-Methyl-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäurehydrochlorid (XXXI)

3,4 g β -[1-Methyl-5-bis-(β' -hydroxyäthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäureäthylester (0,01 Mol) werden in 100 ml Chloroform gelöst und bei -5° mit 10 g Thionylchlorid (0,08 Mol) tropfenweise versetzt. Es wird 1 Stunde in Eiswasser und 3 Stunden bei Zimmertemperatur nachgerührt. Die hellbraune Lösung engt man im Vakuum ein. Der zurückbleibende Sirup wird in 100 ml konz. Salzsäure gelöst und 3 Stunden zur Verseifung unter Rückfluß erhitzt. Beim Einengen fällt das Hydrochlorid aus.

Ausbeute: 1,5 g (38,5% d. Th.), farblose Nadeln aus Wasser, F. 181–185°. Die Substanz kristallisiert mit $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser aus.

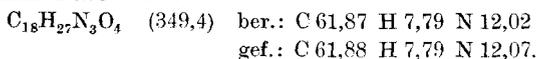


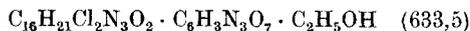
β -[1-Äthyl-5-bis-(β' -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäure (XXXII)

Darstellung wie XXXI.

Die Base wird mit Natriumacetat gefällt. Ausbeute 62% d. Th., brauner Sirup, der nicht kristallisiert. Es wird das Pikrat hergestellt, das mit 1 Mol Kristallalkohol kristallisiert. F. 160–165°, gelbe Kristalle aus Alkohol.

*) Anmerkung bei der Korrektur: Die Substanzen XXVIII kristallisierte nach längerem Stehen im Kühlschrank. Man erhält sie aus Benzol in Form fast farbloser Nadeln. F 108–109°.





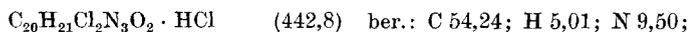
ber.: C 45,50; H 4,78; N 13,27;

gef.: C 45,41; H 4,34; N 13,79.

β -[1-Phenyl-5-bis-(β '-chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionsäurehydrochlorid (XXXIII)

Darstellung wie XXXI.

Ausbeute: 59% d. Th., farblose Nadeln aus Alkohol, F. 200–203°.

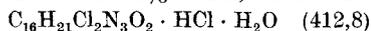


gef.: C 54,28; H 5,14; N 9,36.

γ -[1-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäurehydrochlorid (XXXIV)

Darstellung wie XXXI.

Ausbeute: 85% d. Th., farblose Kristalle aus Wasser, F. 148–151°.



ber.: C 46,55; H 5,86; N 10,18; H₂O 4,35;

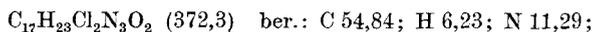
gef.: C 47,18; H 6,00; N 10,28; H₂O 5,02.

γ -[1-Äthyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (XXXV)

Darstellung wie XXXI.

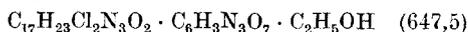
Beim Einengen der salzsauren Lösung fiel ein brauner Sirup an. Dieser wird in Wasser gelöst und daraus die Base mit Natriumacetatlösung gefällt.

Ausbeute: 52,6% d. Th., fast farblose Kristalle aus Essigester, F. 126–130°.



gef.: C 55,20; H 5,93; N 11,27.

Pikrat, gelbe Kristalle aus Alkohol, F. 182–185°, kristallisiert mit 1 Mol Kristallalkohol.



ber.: C 46,38; H 4,98; N 12,98;

gef.: C 46,35; H 4,55; N 13,33.

γ -[1-Phenyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure (XXXVI)

Darstellung wie XXXI.

Ausbeute: 62% d. Th. eines braunen Sirups, der nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Es wird das Pikrat hergestellt, das mit 1 Mol Kristallalkohol kristallisiert. Gelbe Blättchen aus Alkohol, F. 132–135°.



ber.: C 50,08; H 4,64; N 12,08;

gef.: C 50,01; H 4,82; N 11,79;

Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Mikro-Schmelzpunktapparat „Boetius“ bestimmt und stellen korrigierte Werte dar. Die Durchführung der Wasserbestimmungen erfolgte nach KARL FISCHER.

Herrn U. HELMKE sei für die experimentelle Mithilfe gedankt. Die Elementaranalysen sowie die Wasserbestimmungen wurden von der Abt. Organische Analyse unseres Institutes (Leitung: Dr. W. HERB) ausgeführt, der wir zu Dank verpflichtet sind.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Oktober 1962.