

Phenanthro-imidazole

Von

Ewa Kesler*

Aus dem Lehrstuhl für Organische Chemie, Medizinische Akademie Warschau

(Eingegangen am 16. Mai 1967)

Es wird die Synthese verschiedener Chlor-, Brom- und Nitro-1 *H*-Phenanthro[9,10-*d*]imidazole beschrieben.

The synthesis of several chloro-, bromo-, and nitro-1 *H*-Phenanthro[9,10-*d*]imidazoles is described.

Auf der Suche nach cytostatisch wirkenden Substanzen wurden in jüngster Zeit mehrere Arbeiten Benzimidazolen gewidmet, deren Amino-^{1, 2} Chlornitro-,³ Chlor- und Zuckerderivate als aktive Antimetaboliten gelten. Einige der Benzimidazole haben [außer bei Analgesie⁴, Influenzaviren und Diabetes⁵] in der Krebstherapie Verwendung gefunden⁶.

Den Phenanthro-imidazolen wurde bisher in diesem Zusammenhang wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

So schien es von Interesse, analoge Phenanthro-imidazole zu synthetisieren und die Zusammenhänge von chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung in dieser Reihe näher zu untersuchen.

* Herrn Professor Dr. *F. Wessely* zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ *J. R. E. Hoover* und *A. R. Day*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 4324, 5652 (1955).

² *T. Suami* und *A. R. Day*, *J. Org. Chem.* **24**, 1340 (1959).

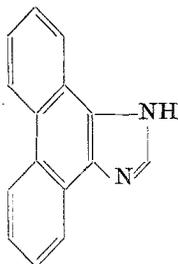
³ *G. M. Timmis* und *S. S. Epstein*, *Nature* [London] **184**, 1383 (1959).

⁴ *L. Almirante*, *A. Mugnaini*, *L. Polo Fritz* und *E. Provinciale*, *Boll. Chim. Farm.* **105**, (1) 32—44 (1966).

⁵ *H. Kozo*, *K. Okamoto*, *T. Tah*, *N. H. Takenaka*, *T. Hayakawa* und *T. Ibaraki*, *Tohoku J. Exper. Med.* **61**, Suppl. 3, 36 (1955).

⁶ *E. C. Fischer* und *M. M. Joullie*, *J. Org. Chem.* **23**, 1944 (1958).

Die Grundsubstanz — 1*H*-Phenanthro[9,10-*d*]imidazol — wurde von *Meier, Schuler* und *Krueger*⁷ auf ihre Wirkung auf Bäckerhefe, die beide



Stoffwechselfaktoren besitzt, untersucht. Es wurde festgestellt, daß die Verbindung gleich stark die Atmung wie die Gärung hemmt.

Nach *Powell*⁸ hemmt das als Ausgangsprodukt dienende Phenanthrenchinon das Wachstum von Tumoren bei Mäusen und ist auch bei Sarcoma 37 aktiv.

Ferner wurde von *Field, Filler, Bascon* und Mitarbeitern^{9, 10} über acht Phenanthrenderivate berichtet, die sich bei Sarcoma 180, fünf davon auch bei RC-Sarcinom, als Inhibitoren wirksam zeigten. Diese Verbindungen waren tertiäre Amine und waren im Kern mit Halogen (Chlor, Brom) substituiert, wobei die Substitution in Stellung 3 oder in *meso* einen wesentlichen Einfluß auf die Wirksamkeit ausübte.

In Hinblick auf diese Erfahrungen sollten neue Verbindungen synthetisiert werden, wie: Chlor-, Brom-, Nitro-¹¹, Bromnitro-, Hydroxyäthyl-¹⁰, Alkyl-, Acetamino-^{12, 13} und Sulfonamido-Substituenten im Phenanthrenring; sie sollten noch einen tertiären Stickstoff (im Imidazolring) und weiters Alkyl- und Alkylaminoreste in der Stellung 2 des Imidazolringes haben.

Die Chlorsubstitution in 6-Stellung des Phenanthro-imidazols, die der pharmakologisch bevorzugten 3-Stellung des Phenanthrenringes entspricht, ließ im Vergleich mit der Grundsubstanz eine verstärkte antimetabolische Wirkung erwarten.

⁷ *R. Meier, W. Schuler* und *R. Krueger*, Naunyn-Schmiedeberg Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **224**, 206 (1955).

⁸ *A. K. Powell*, Brit. J. Cancer **5**, 264 (1951).

⁹ *J. Leiter, I. L. Hartwell, I. S. Kahler, I. Kline* und *M. J. Shear*, J. Nat. Cancer Inst. **14**, 365 (1953).

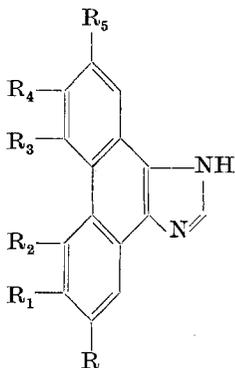
¹⁰ *J. B. Field, L. T. Bascoy, D. A. Filler, A. Bozyczka, F. Costa* und *M. R. Klockel*, Cancer Res. **19**, No 10, Pt 2, 409—656 (1959).

¹¹ *D. B. McNair Scott, M. L. Rogers* und *C. Rose*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2165 (1958).

¹² *J. A. Miller, R. B. Sandin, E. C. Miller* und *H. P. Rusch*, Cancer Res. **15**, 188 (1955).

¹³ *D. C. Thang, N. P. Bui-Hoi* und *N. D. Xuong*, J. Chem. Soc. **1965**, 4585.

In der vorliegenden Arbeit wird über einige im Phenanthrenring substituierte 1*H*-Phenanthro[9,10-*d*]imidazole berichtet, die nach dem von *Steck* und *Day*¹⁴ modifizierten Verfahren von *Japp*, *Wilcock* und *Streatfield*¹⁵ hergestellt wurden.



- I: $R_1 = \text{Cl}$
 $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 II: $R_1 = R_4 = \text{Br}$
 $R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$
 III: $R_2 = \text{NO}_2$; $R_4 = \text{Br}$
 $R_1 = R_3 = R_5 = \text{H}$
 IV: $R_2 = \text{NO}_2$
 $R_1, R_3, R_4, R_5 = \text{H}$
 V: $R_2 = \text{NO}_2$
 $R_1, R_3, R_4, R_5 = \text{H}$
 VI: $R_2 = R_5 = \text{NO}_2$; $R_1, R_3, R_4 = \text{H}$

Die entsprechenden Phenanthrenchinonderivate wurden — analog der Imidazolsynthese¹⁶ — mit Ammoniumacetat und Urotropin (oder 40proz. Formaldehyd) in Eisessig 1 Stde. erhitzt.

Die Kondensation führt über das isolierbare Phenanthrenchinondiimin-triacetat¹⁷, das mit Formaldehyd einer durch Säure katalysierten Aldolreaktion unterliegt und unter Wasserabspaltung den Imidazolring schließt.

Chlor- und Brom-phenanthroimidazole treten meistens in zwei Kristallformen (weiße Nadeln und Würfel) von demselben Schmp. auf, von denen eine in die andere leicht übergeht. Die Nitroverbindungen bilden gelbe oder orangefarbene Nadeln; polare Lösungsmittel werden ziemlich fest von den Substanzen gebunden, was die Reindarstellung beträchtlich erschwert. Durch Trocknen bei 110—125° konnte man die freien Imidazole erhalten, ausgenommen das 5-Nitro-phenanthroimidazol. Bei 5-Nitro-9-bromo-phenanthroimidazol wird die Bindung mit dem Lösungsmittel durch längeres Vortrocknen bei Zimmertemperatur fixiert.

Bei den Nitroverbindungen (IV, V, VI) mußte der Stickstoff nach der Kjeldahlmethode bestimmt werden, da bei der Bestimmung nach Dumas Pyrolyse der Substanzen eintrat.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen wird an anderer Stelle berichtet.

¹⁴ *E. A. Steck* und *A. R. Day*, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 454 (1943); *ibid.* **68**, 771 (1946).

¹⁵ *F. R. Japp* und *E. Wilcock*, *J. Chem. Soc.* **37**, 661 (1880); *F. R. Japp*, *ibid.* **39**, 225 (1881); *F. R. Japp* und *F. W. Streatfield*, *ibid.* **41**, 146 (1882).

¹⁶ *A. H. Cook* und *D. G. Jones*, *J. Chem. Soc.* **1941**, 282.

¹⁷ *E. A. Steck* und *A. R. Day*, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 452 (1943).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Blockschmelzpunktsapparat bestimmt, sie sind unkorrigiert.

Ausgangsstoffe

1. *Phenanthrenchinon* wurde sowohl nach *Graebe*¹⁸, als auch mit guter Ausbeute nach *Jakubowitsch* und *Worobjowa*¹⁹ hergestellt.

2. Das schwer zugängliche *3-Chlorphenanthrenchinon* wurde analog dem α -Chloroanthrachinon nach dem Verfahren von *Ullmann*²⁰ synthetisiert. *Fieser* und *Young*²¹, die die Sulfogruppe der Phenanthrenchinon-3-sulfosäure mittels Kaliumchlorat durch Chlor ersetzen, haben das 3-Chlorphenanthrenchinon mit so geringer Ausbeute erhalten, daß sie auf weitere Versuche mit dieser Substanz verzichteten. Wir haben Natriumchlorat verwendet und die Reaktionszeit um 1 Stde. gekürzt, wodurch die Ausb. an Rohprodukt (Schmp. 225—227°) sich verdoppelte (= 34% d. Th.). Umlösen aus Eisessig ergab 11% d. Th. an Reinsubstanz vom Schmp. 251—253°. In der Literatur ist keine Ausb. angegeben.

3. *2-Nitro-6-bromo-phenanthrenchinon* wurde mit 76% Ausb. an Reinprodukt vom Schmp. 317° (ohne Umlösung) analog der Synthese von 3-Bromophenanthrenchinon nach dem Verfahren von *Bhatt*²² hergestellt.

4. *3,6-Dibromophenanthrenchinon* wurde analog dem 2-Nitro-6-bromophenanthrenchinon in 73% Ausb. an Reinsubstanz vom Schmp. 285—287° (ohne Umkristallisation) synthetisiert. Lit. Schmp. (aus Nitrobenzol): 285 bis 286°.

Phenanthro-imidazole

I. 0,485 g krist. 3-Chlorphenanthrenchinon (Schmp. 251—253°) wurden in 25 ml Eisessig unter starkem Rühren unter Rückfluß erhitzt, mit 3,08 g Ammoniumacetat versetzt und schnell mit einer Lösung von 0,392 g Hexamethylentetramin in 5 ml Eisessig vereinigt. Bei 110° ging das Chinon in orangeroter Farbe, die nach 10 Min. in Gelb überging, in Lösung; nach 1stdg. Erwärmen im Paraffinbade wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der gelbbraune, zähflüssige Rückstand mit einem im Vorversuch erhaltenen Kristallbrei angeimpft, mit Benzin (88—98°) versetzt und auf übliche Weise zum Kristallisieren gebracht. Das Kondensat wurde abfiltriert, mehrmals mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausb. 0,396 g (= 78% d. Th.). Die Substanz sintert bei 240° und schmilzt bei 280°. Aus Äthanol orthogonale, kleine, gut geformte Kristalle, aus Methanol kurze, grau-weiße Nadeln. Zur Reinigung wurde die Substanz in Methanol gelöst, filtriert, das Filtrat auf die Hälfte eingengt, mit A-Kohle gekocht, und filtriert. Das Phenanthroimidazol wurde unter Kühlung isoliert, mit kaltem MeOH gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. an Reinsubstanz 0,12 g (= 23% d. Th.).

Zur Analyse wurde dreimal aus MeOH kristallisiert. Weiße Kristalle, die bei 288° sublimieren, dann bei 292—293° scharf schmelzen.

$C_{15}H_9N_2Cl$. Ber. C 71,29, H 3,59, N 11,08.

Gef. C 71,21, H 3,52, N 11,06.

¹⁸ *C. Graebe*, Ann. Chem. Pharm. **167**, 140 (1873); *C. Courtot*, Ann. Chim. [10] **14**, 69 (1930); Org. Synth., Vol. **34**, 76 (1954).

¹⁹ *A. J. Jakubowitsch* und *E. Worobjowa*, J. prakt. Chem. **143**, 281 (1935).

²⁰ *F. Ullmann*, Ann. Chem. **381**, 1 und 11 (1911); D.R.P. No 205195.

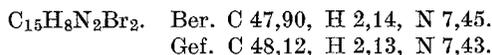
²¹ *L. F. Fieser* und *M. N. Young*, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 4125 (1931).

²² *M. V. Bhatt*, Tetrahedron [London] **20**, 803 (1964).

II. 2 g gepulv. 3,6-Dibromophenanthrenchinon, gelöst in 250 ml Eisessig, wurden mit 8,4 g Ammoniumacetat versetzt und mit 1,07 g Urotropin in 35 ml Eisessig, wie oben beschrieben, erhitzt. Nach Erkalten wurde der filzartige, graue Niederschlag abfiltriert, mit Eisessig gewaschen und an der Luft getrocknet.

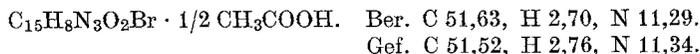
Zur Reinigung wurde aus Eisessig kristallisiert und mit viel Äther gewaschen. Lange, weiße Nadeln. Aus Methanol kurze, viereckige Kristalle. Ausb. 1,66 g (= 80% d. Th.). Schmp. 331—333°.

Zur Analyse wurde dreimal (davon einmal mit A-Kohle) kristallisiert und bei 110° getrocknet.

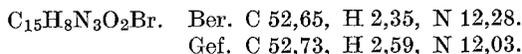


III. 1 g 2-Nitro-6-bromo-phenanthrenchinon, suspendiert in 120 ml kochendem Eisessig, wurde mit 4,62 g Ammoniumacetat und 0,59 g Urotropin (in 5 ml Eisessig), wie bei I beschrieben, erhitzt. Nach 30 Min. ging das Reaktionsgemisch in Lösung. Kristallisation nach 48 Stdn. Das Kondensat wurde in üblicher Weise isoliert. Ausb. 1,00 g. Schmp. 311—314°.

Durch Umlösen aus Eisessig wurde 0,7 g (= 63% d. Th.) an Reinsubstanz erhalten. Das Produkt wurde 2mal kristallisiert und 72 Stdn. im Vakuumexsikk., dann 3 Stdn. bei 110° getrocknet. Zitronengelbe Nadeln. Schmp. 322°.



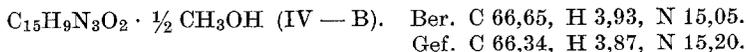
Das Lösungsmittel geht nicht weg, wenn die Reinsubstanz 30 Tage im Vakuumexsikkator und dann 10 Stdn. bei 110° getrocknet wird. Nochmals 7 Stdn. bei 110° getrocknet, verliert das oben analysierte Phenathroimidazol das halbe Molekül Essigsäure und färbt sich orangegelb. Schmp. 322°.



IV. 0,63 g krist. 2-Nitrophenanthrenchinon²³ (Schmp. 259—261°) und 3,9 g Ammoniumacetat, suspendiert in 20 ml heißem Eisessig, wurden mit 0,35 g Urotropin in 5 ml Eisessig wie vorher kondensiert. Das Reaktionsgemisch ging mit hellgelber Farbe in Lösung und in 15 Min. begann die Ausscheidung des Niederschlages. Nach Erkalten wurde das filzartige, gelbe Kondensat abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und getrocknet. Beim Versuch, mit Wasser zu waschen, änderte sich die Farbe auf orangegelb. Reinigung durch Umkristallisieren aus Methanol.

Ausb. an Reinprodukt 0,44 g (= 61% d. Th.). Gelbe, in den üblichen Lösungsmitteln schwer lösliche Nadeln. Zur Analyse dreimal aus MeOH kristallisiert und 24 Stdn. bei Zimmertemp., dann 3 Stdn. bei 100° über P₂O₅ im Vak. getrocknet. Orangegelbe Nadeln. Schmp. 280—281°. Die Analysenwerte stimmen mit der Formel C₁₅H₉N₃O₂ · 1 CH₃OH (IV — A) überein.

Das Reinprodukt, getrocknet 14 Tage im Vakuumexsikkator, verliert 1/2 Molekül CH₃OH. Gelbe, verfilzte Nadeln. Schmp. 303—305°.



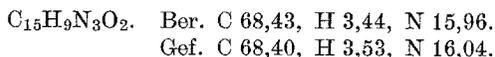
²³ J. Schmidt und O. Sporn, Ber. dt. chem. Ges. 55, 1194 (1922).

Das weitere Trocknen unter verschiedenen Bedingungen blieb ohne Einfluß auf den Methanolgehalt. Die Substanz kristallisiert aus Dioxan, bzw. n-Propanol und Wasser und schmilzt, wie üblich getrocknet, bei 280—281°. Die Analysenwerte stimmten auf die Formel $C_{15}H_9N_3O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$.

Pikrat: Schmp. 298—301°. Analysenwerte stimmen mit den berechneten überein.

V. 1,26 g krist. 4-Nitrophenanthrenchinon²³ (Schmp. 176—177°), gelöst in 40 ml heißem Eisessig, wurden mit 7,8 g Ammoniumacetat versetzt und mit einer Lösung von 0,7 g Urotropin in 10 ml Eisessig wie vorher 1 Stde. miteinander erwärmt. Nach Einengen fiel ein gelber Niederschlag in Sternchen aus; er wurde abfiltriert, mit Eisessig und viel Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet.

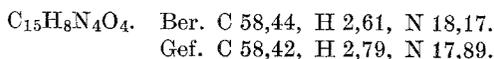
Ausb. 1,0 g (= 76% d. Th.), Schmp. 246—248°. Umlösen aus Methanol ergab 0,66 g Reinsubstanz. Zur Analyse dreimal aus MeOH kristallisiert und wie IV — A getrocknet. Lange, hellgelbe Nadeln. Schmp. 256° (scharf). Unlöslich in Benzol, leicht löslich in Äthanol und Pyridin.



Pikrat: Schmp. 291—295° (Zers.).

VI. 1 g 2,7-Dinitrophenanthrenchinon²⁴ (Schmp. 303—306°), gelöst in 200 ml heißem Eisessig, wurde mit 5,2 g Ammoniumacetat und 0,66 g Urotropin in 10 ml Eisessig analog V kondensiert. Das Reaktionsprodukt auf übliche Weise isoliert. Orange gelbe Nadeln.

Ausb. 0,8 g (= 77% d. Th.). Reinigung durch Kristallisation aus Aceton. Ausb. an Reinkondensat 0,15 g, das sich nicht mehr aus demselben Lösungsmittel kristallisieren ließ. Unlöslich in Eisessig und Dioxan, schwer in EtOH und MeOH, leicht in Nitrobenzol und Propanol. Zur Analyse 10 Stdn. bei 125° getrocknet. Goldgelbe Nadeln mit unscharfem Schmp. Das Sintern beginnt bei 364°. Schmp. nach Zers. 378°.



Analysen: *Z. Jezewski* am Lehrstuhl für Organische Chemie, Warschauer Universität.

²⁴ *J. Schmidt* und *A. Kämpf*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3739 (1903).