

Benzimidazole, 7. Mitt.:

*Mannich*basen-artige Stickstofflose aus
Benzimidazolderivaten

Von

G. R. Revankar und S. Siddappa

Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar 3, Indien

(Eingegangen am 19. September 1966)

Eine der *Mannich*reaktion ähnliche Umsetzung zwischen Bis(2-chloräthyl)amin, Formaldehyd und verschiedenen Benzimidazolen wurde untersucht. Bis(2-chloräthyl)amin kondensiert sich in alkohol. Formaldehydlösung mit einfachen und substituierten 1*H*-Benzimidazolen unter Bildung der entsprechenden *Mannich*basen-Stickstofflose. 2-Benzylbenzimidazol reagiert auf einem anderen Weg unter Bildung von α -[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-2-benzylbenzimidazol (6).

A *Mannich* type reaction involving bis(2-chloroethyl)amine, formaldehyde and various benzimidazoles has been investigated. Bis(2-chloroethyl)amine was shown to condense in ethanol-formaldehyde solution with simple as well as substituted 1*H*-benzimidazoles to yield the corresponding *Mannich* base nitrogen mustards. The reaction of 2-benzyl-benzimidazole was found to follow another course yielding α -[bis(2-chloroethyl)aminomethyl]-2-benzylbenzimidazole (6).

Der Gedanke, eine alkylierende Funktion, wie z. B. die Bis(2-chloräthyl)amingruppierung, in ein Molekül einzubauen, von dem bekannt ist, daß es eine wichtige Rolle bei der Biogenese biologisch aktiver Substanzen spielt, hat in den letzten Jahren steigende Beachtung gefunden¹. Von den Phenylalaninloten sind vor allem die *m*- und *p*-Isomeren an Tier und

¹ a) *A. Benitez, L. O. Ross, L. Goodmann und B. R. Baker, J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4585 (1960); b) *H. H. Lin und C. C. Price, J. org. Chem.* **26**, 264 (1961); c) *D. A. Lytle und H. G. Petering, J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6459 (1958); d) *L. F. Larionov, Brit. J. Cancer* **10**, 26 (1956); e) *R. C. Elderfield und J. R. Wood, J. org. Chem.* **26**, 3042 (1961).

Mensch eingehend gegen Krebs² und Tumoren³ untersucht worden. Ihre vielversprechenden biologischen Eigenschaften⁴ führten auf der Suche nach möglichen Cytostatica von zugleich größerer Wirksamkeit und möglichst geringer Toxizität zu einem wachsenden Interesse an der Synthese verwandter hetero-aromatischer Verbindungen.

Der biologisch wichtige Benzimidazolrest⁵ findet sich auch im Vitamin B₁₂⁶. Es wurde daher eine Reihe von Benzimidazol-losen, d. h. Derivaten des 2-Bis(2-chloräthyl)aminomethylbenzimidazols (1) auf dem Wege über die stark reizenden und die Haut sensibilisierenden 2-Chlormethylbenzimidazole⁷ oder durch Kondensation von N,N-Di(2-hydroxyäthyl)glykokoll mit einfachen und substituierten aromatischen Diaminen⁸ synthetisiert. Erst vor kurzem wurden ferner von heterocyclischen Verbindungen abgeleitete Stickstofflose, d. h. N-substituierte Bis(2-chloräthyl)amine und ihre Darstellung nach einer Mannichreaktion zwischen einer Verbindung mit aktivem Wasserstoff, Formaldehyd und Bis(2-chloräthyl)amin beschrieben⁹. Der potentielle Wert dieser unter milden Bedingungen vor sich gehenden Reaktion als Syntheseweg für Stickstofflose ließ es erfolgversprechend erscheinen, die Mannichreaktion auch auf Benzimidazole, Formaldehyd und Bis(2-chloräthyl)amin auszudehnen, um so mehr, als Benzimidazol eine glatte Mannichreaktion¹⁰ gibt. Wir haben daher eine größere Anzahl von einfachen und substituierten Benzimidazolen mit entsprechend

² a) Cancer Chemotherapy Reports **6**, 61 (1959); b) *M. O. Greene, B. R. Baker and J. Greenberg*, Cancer Res. **20**, 1160 (1960); c) *R. H. Iwamoto, E. M. Acton, L. O. Ross, W. A. Skinner, B. R. Baker und L. Goodman*, J. med. Chem. **6**, 43 (1963).

³ a) *T. S. Osdene, D. N. Ward, W. H. Chapman und H. Rakoff*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3100 (1959); b) *H. F. Gram, C. W. Mosher und B. R. Baker*, ibid. **81**, 3103 (1959); c) *F. Bergel, V. C. E. Burnop und J. A. Stock*, J. chem. Soc. [London] **1955**, 1223; d) *F. Bergel und J. A. Stock*, ibid. **1954**, 2409; e) *L. F. Larionov, A. S. Khokhlov, E. N. Shkodinskaja, O. S. Vasina, V. I. Trooshetkina und M. A. Novikova*, Lancet [London] **2**, 169 (1955).

⁴ *A. Gilman und F. S. Phillips*, Science **103**, 409 (1946).

⁵ a) *D. W. Wolley*, J. biol. Chem. **152**, 225 (1944); b) *I. M. Klotz und M. Mellody*, J. Bacteriol. **56**, 253 (1948).

⁶ a) *N. G. Brink und K. Folkers*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2951 (1949); b) *N. G. Brink und K. Folkers*, ibid. **72**, 4442 (1950); c) *G. H. Beaven, E. R. Holiday, E. A. Johnson, B. Ellis, P. Mamatis, V. Petrow und B. Sturgeon*, J. Pharm. Pharmacol. **1**, 907 (1949); Chem. Abstr. **44**, 1973 (1950).

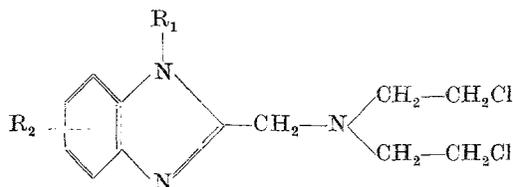
⁷ a) *O. F. Ginzburg, B. A. Porai-Koshits, M. I. Krylova und S. M. Lotareichik*, Chem. Abstr. **51**, 15500 (1957); b) *E. Hirschberg, A. Gellhorn und W. S. Gump*, Cancer Res. **17**, 904 (1957); c) *W. A. Skinner, M. G. M. Schelstraete und B. R. Baker*, J. org. Chem. **24**, 1827 (1959).

⁸ *W. S. Gump und E. J. Nikawitz*, J. org. Chem. **24**, 712 (1959).

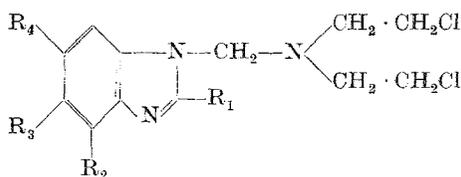
⁹ a) *G. R. Pettit und J. A. Settepani*, J. org. Chem. **27**, 1714 (1962); b) *R. C. Elderfield und J. R. Wood*, ibid. **27**, 2463 (1962); c) *G. R. Pettit und J. A. Settepani*, J. med. Pharm. Chem. **5**, 296 (1962).

¹⁰ *G. B. Bachman und L. V. Heisey*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2496 (1946).

aktiver N—H-Bindung mit Formaldehyd und Bis(2-chloräthyl)amin zu Benzimidazol-*Mannichbasen*-Stickstoffloten (**2**) als potentiellen Cyto-statica kondensiert.



1

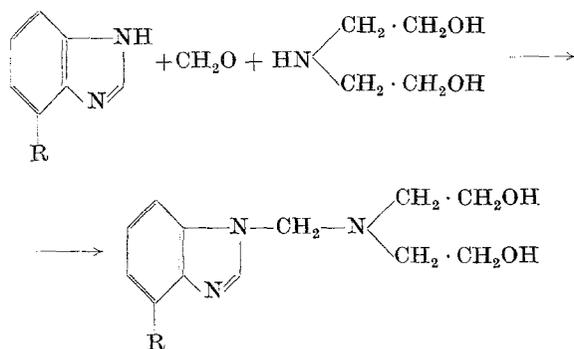


- 2 a:** $R_1, R_2, R_3, R_4 = H$
b: $R_2 = Cl; R_1, R_3, R_4 = H$
c: $R_2 = Br; R_1, R_3, R_4 = H$
d: $R_1 = CH_3; R_2, R_3, R_4 = H$
e: $R_1 = Ph; R_2, R_3, R_4 = H$
f: $R_3 = OCH_3; R_1, R_2, R_4 = H$
g: $R_3, R_4 = CH_3; R_1, R_2 = H$
h: $R_3, R_4 = Cl; R_1, R_2 = H$

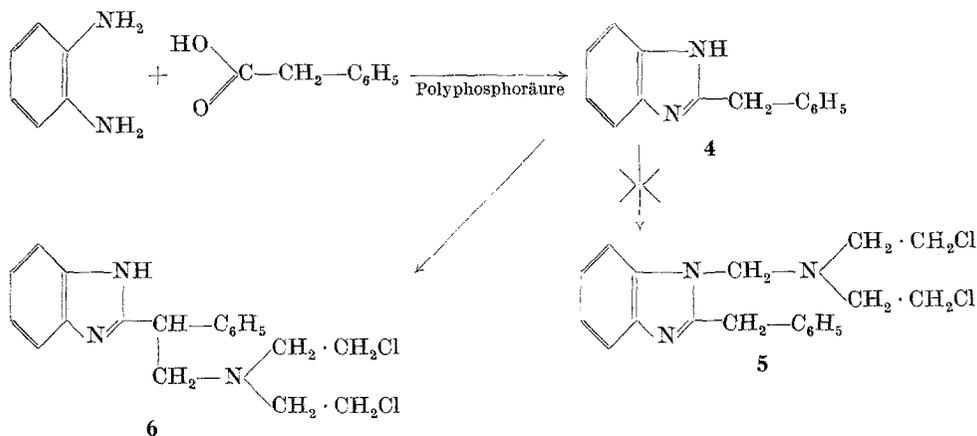
In der 2-Stellung der Imidazolhälfte wurden ebenso wie in der 4-, 5- und 6-Stellung des Benzolkerns des Benzimidazols verschiedene Substituenten angeordnet. Ein neutrales Lösungsmittel aus Äthylalkohol und Formaldehyd eignet sich in zufriedenstellender Weise als Reaktionsmedium.

Die Reaktion von Benzimidazol mit Formaldehyd und Diäthanolamin in absol. Alkohol führte mit 80proz. Ausbeute zu 1-[Bis(2-hydroxyäthyl)aminomethyl]-benzimidazol (**3a**). Versuche, die Hydroxylgruppen in **3a** mit Hilfe von Thionylchlorid durch Chlor zu ersetzen, schlugen fehl; es wird nur Benzimidazolhydrochlorid zurückgewonnen. Daher wurde Bis(2-chloräthyl)amin selbst als Aminkomponente verwendet und **2a** in relativ geringer Ausbeute gewonnen.

In ähnlicher Weise wurden 4-Chlorbenzimidazol und 4-Brombenzimidazol mit Formaldehyd und Diäthanolamin umgesetzt und **3b** bzw. **3c** in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Die Umwandlung dieser beiden Verbindungen mit Hilfe von $SOCl_2$ in die entsprechenden Chlorverbindungen **2b** bzw. **2c** gelang jedoch ebenfalls nicht und lieferte nur wieder Benzimidazolhydrochlorid. **2b** und **2c** entstehen aber in guter Ausbeute, wenn man direkt mit Formalin und Bis(2-chloräthyl)amin umsetzt. **2d—h** entstanden unter den zuletzt genannten Bedingungen aus 2-Methyl-



3 a: R = H
 b: R = Cl
 c: R = Br



2-Phenyl-, 5-Methoxy-, 5,6-Dimethyl- und 5,6-Dichlorbenzimidazol und in Ausbeuten zwischen 48 und 72%.

2-Benzylbenzimidazol (4), durch Reaktion von o-Phenyldiamin mit Phenylacessigsäure in Polyphosphorsäure erhalten, wurde mit Formaldehyd und Bis(2-chloräthyl)amin umgesetzt, um 5 zu erhalten. Das Reaktionsprodukt besaß zwar die Molekularformel $C_{19}H_{21}N_3Cl$, zeigte aber im IR-Spektrum die für N—H-Bindungen charakteristische Schwingung bei 3448 cm^{-1} . Die Reaktion hatte also offenbar nicht in Stellung 1 des Benzimidazolringsystems stattgefunden; dem Reaktionsprodukt wurde die Struktur 6 zugeschrieben. Es scheint daher, daß der α -Wasserstoff der Benzylgruppe an der zu 6 führenden Reaktion teilnimmt. Eine ähnliche Beobachtung haben kürzlich auch *Hunger* und Mitarbeiter¹¹ bei der

¹¹ *A. Hunger, J. Kebrle, A. Rossi und K. Hoffmann, Helv. Chem. Acta* **43**, 800 (1960).

Alkylierung von 2-Benzylbenzimidazol mit 2-Chloräthyl-diäthylamin gemacht.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]- α,β -naphthimidazol (7) wurde durch Reaktion von α,β -Naphthimidazol mit äthanol. Formalin und Bis(2-chloräthyl)amin in 34proz. Ausbeute dargestellt.

Experimenteller Teil

1-[Bis(2-hydroxyäthyl)aminomethyl]benzimidazol (**3 a**): Eine Lösung von 5,9 g (0,05 Mol) Benzimidazol, 1,58 g (0,05 Mol) Paraformaldehyd und 5,25 g Diäthanolamin (0,05 Mol) in 50 ml absol. Äthylalkohol wurde 10 Stdn. unter Wasserausschluß erhitzt. Das klare Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Die sirupöse Flüssigkeit fällte man mit etwa 75 ml Wasser, filtrierte den Niederschlag ab und kristallisierte ihn 2mal aus wässr. Alkohol unter Verwendung von Aktivkohle um: 9,4 g **3 a** (80%), farblose Nadeln, Schmp. 140—141°; $C_{12}H_{17}N_3O_2^*$.

1-Bis(2-chloräthyl)aminomethyl-benzimidazol (**2 a**): 1,8 g (0,01 Mol) Bis(2-chloräthyl)aminhydrochlorid¹² setzte man zu einer eiskalten Lösung von 0,5 g NaOH in 5 ml Wasser zu und extrahierte 2mal mit Äther. Die vereinigten Ätherphasen wurden 2mal mit Eiswasser gewaschen, über wasserfr. $MgSO_4$ getrocknet und bei Eisbadtemperatur im Vak. eingedunstet. Zu der eisgekühlten Lösung der gleichen Base in 8 ml eines Gemisches aus 37proz. Formalin und Alkohol (1:3) fügte man sodann 1,18 g (0,01 Mol) feingepulvertes Benzimidazol. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Auflösung des Benzimidazols mehrere Stdn. gerührt. Auf Zusatz einiger ml Äthylalkohol entstand eine klare Lösung. Diese Lösung rührte man weitere 5 Stdn. und kochte sie schließlich 30 Min. unter Rückfluß. Nach Einengen des Reaktionsgemisches kühlte man über Nacht, filtrierte die ausgeschiedenen Kristalle ab, wusch mit wenig Äthylalkohol und trocknete. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Aceton unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man 0,54 g (20%) **2 a** vom Schmp. 140°; $C_{12}H_{15}Cl_2N_3^*$.

1-[Bis(2-hydroxyäthyl)aminomethyl]-4-chlorbenzimidazol (**3 b**): Eine Lösung äquimolarer Mengen (0,05 Mol) 4-Chlorbenzimidazol¹³ (7,62 g), Paraformaldehyd (1,58 g) und Diäthanolamin (5,25 g) in 50 ml absol. Alkohol wurden 8 Stdn. unter Wasserausschluß und Rückfluß erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht destillierte man einen Teil des Alkohols unter vermindertem Druck ab. Die übrigbleibende Flüssigkeit wurde gekühlt und mit kaltem Wasser gefällt. Die abfiltrierten festen Anteile wurden gut mit Wasser gewaschen und 2mal aus heißem Wasser unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhielt 9,2 g (68%) **3 b** in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 152° (Zers.); $C_{12}H_{16}ClN_3O_2^*$.

1-[Bis(2-hydroxyäthyl)aminomethyl]-4-brombenzimidazol (**3 c**): 9,85 g (0,05) 4-Brombenzimidazol¹⁴ wurden nach dem gleichen Ansatz wie für **3 b**

* Die Analysenwerte stimmten mit den berechneten überein.

¹² F. G. Mann, J. chem. Soc. [London] **1934**, 464.

¹³ G. R. Revankar und S. H. Dandegaonker, J. Karnatak Univ. **6**, 25 (1961); Chem. Abstr. **59**, 10023 (1963).

¹⁴ F. Montanari und R. Passerini, Boll. sci. facoltà chim. ind. Bologna **11**, 42 (1953); Chem. Abstr. **48**, 6436 (1954).

umgesetzt und aufgearbeitet. Die nach der Fällung erhaltenen festen Anteile kristallisierte man 2mal aus heißem Wasser, welches einige Tropfen Alkohol enthielt, um und erhielt 9,75 g (62%) **3 c** als blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 151—152°; $C_{12}H_{16}BrN_3O_2^*$.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-4-chlorbenzimidazol (**2 b**): Eine aus 1,8 g Hydrochlorid (wie für **2 a** beschrieben) hergestellte Lösung von Bis(2-chloräthyl)amin in 8 ml eines Gemisches aus Formalin (37proz.) und Alkohol (2:3) wurde mit 1,22 g (0,01 Mol) feingepulverten 4-Chlorbenzimidazols versetzt und, wie für **2 a** beschrieben, weiter verarbeitet, eingengt, filtriert und über Nacht gekühlt. Die abgeschiedenen festen Anteile wurden abfiltriert, mit Alkohol gut gewaschen und getrocknet. Durch 3maliges Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man 1,4 g (46%) **2 b** in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 159° (Zers.); $C_{12}H_{14}Cl_3N_3^*$.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-4-brombenzimidazol (**2 c**): 1,97 g (0,01 Mol) 4-Brombenzimidazol wurden in der für **2 a** angegebenen Weise verarbeitet, zur Lösung des Benzimidazols jedoch 10 ml Alkohol verwendet, nur 5 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und eine Stde. unter Rückfluß erhitzt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthylalkohol unter Verwendung von Norit erhielt man 1,44 g (41%) **2 c** als farblose Nadeln vom Schmp. 121—122° (Zers.); $C_{12}H_{14}BrCl_2N_3^*$.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-2-methylbenzimidazol (**2 d**): 1,32 g 2-Methylbenzimidazol wurden wie für **2 a** beschrieben mit 49proz. Ausb. zu **2 d** (1,4 g, Schmp. 148°; $C_{13}H_{17}Cl_2N_3^*$) umgesetzt. Zur Auflösung des 2-Methylbenzimidazols waren in diesem Falle 10 ml Äthylalkohol nötig. Die eingengte Reaktionslösung wurde mit Äther extrahiert, dieser über Na_2SO_4 getrocknet und die erneut eingengte äther. Lösung mit Petroläther (*P.Ä*) bis zum Beginn einer Fällung versetzt und über Nacht gekühlt.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-2-phenylbenzimidazol (**2 e**): Die *Manich*-reaktion wurde, wie für **2 a** beschrieben, an 1,94 g 2-Phenylbenzimidazol ausgeführt. Das Kondensationsprodukt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 2,5 g (72%) farblose Nadeln, Schmp. 325°; $C_{18}H_{19}Cl_2N_3^*$.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-5-methoxybenzimidazol (**2 f**): Aus 1,45 g 5-Methoxybenzimidazol wurden wie für **2 a** beschrieben nach 2maligem Umkristallisieren aus Dioxan unter Verwendung von Aktivkohle 2,05 g (68%) **2 f** als rote Nadelchen vom Schmp. 208° erhalten; $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O^*$.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-5,6-dimethylbenzimidazol (**2 g**): Ausgehend von 1,46 g 5,6-Dimethylbenzimidazol^{6 b} wurden nach dem für **2 a** beschriebenen Verfahren nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol 1,56 g (52%) **2 g** als blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 190° erhalten; $C_{14}H_{19}Cl_2N_3^*$.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-5,6-dichlorbenzimidazol (**2 h**): Aus 1,87 g (0,01 Mol) 5,6-Dichlorbenzimidazol¹⁵ erhielt man nach dem für **2 a** angegebenen Verfahren 1,6 g (48%) **2 h** blaßrote Blättchen, die nach mehrmaligen Umkristallisieren aus Alkohol bei 198° (Zers.) schmolzen; $C_{12}H_{13}Cl_4N_3^*$.

α -[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]-2-benzylbenzimidazol (**6**): Eine eingekühlte, aus 1,8 g des Hydrochlorids hergestellte Lösung von Bis(2-chloräthyl)amin in 8 ml Formalin (37proz.)-Alkoholgemisch (3:1) versetzte man mit 2,8 g 2-Benzylbenzimidazol, rührte die Lösung mehrere Stdn. im Eisbad

* Die Analysenwerte stimmten mit den berechneten überein.

¹⁵ M. T. Davies, P. Mamalis, V. Petrow und B. Sturgeon, J. Pharm. Pharmacol. **3**, 420 (1951); Chem. Abstr. **46**, 498 (1952).

und versetzte schließlich mit einigen ml Äthylalkohol zur Erzielung einer klaren Lösung. Diese wurde sodann langsam auf 60° angewärmt, 4 Stdn. bei dieser Temp. gehalten und über Nacht gekühlt. Nach dem Einengen wurde erneut gekühlt und die sich abscheidenden festen Anteile abfiltriert, mit wenig Alkohol gewaschen und daraus schließlich umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 90°, Ausb. 1,01 g (28%); $C_{19}H_{21}Cl_2N_3^*$.

1-[Bis(2-chloräthyl)aminomethyl]- α,β -Naphthimidazol (7): Aus 1,68 g α,β -Naphthimidazol erhielt man nach dem für **2 a** beschriebenen Verfahren **7** als blaßgelbe Blättchen; nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 165° (Zers.); Ausb. 1,10 g (34%); $C_{16}H_{17}Cl_2N_3^*$.

Wir danken Herrn *V. A. Desai* für die Mikroanalysen und der eine von uns (*G. R. R.*) dem Erziehungsministerium der indischen Regierung für ein Research Training Scholarship.

* Die Analysenwerte stimmten mit den berechneten überein.