

5.2. Ermittlung der apparenten Bindungskonstanten k^+

Die Eiweißbindung ist charakterisiert durch die Konzentration c_f an freier bzw. c_g an gebundener Substanz und dem prozentualen Anteil α an freier bzw. β an gebundener Substanz. Die apparente Bindungskonstante k^+ ergibt sich aus der doppellogarithmischen Darstellung von c_f gegen c_g nach der Formel

$$\log c_g = \log k^+ + m \log c_f$$

Für m würde ein Wert von 1 angenommen, da stichprobenartige Untersuchungen im Bereich von 5–20 mg% keine Änderung des Bindungsvermögens über den Bereich der Fehlergrenze hin- und erkennen ließen.

Für $c_f = 1$ mg% gilt dann $\log c_g = \log k^{+21)}$

5.3. Bestimmung der K_{av} -Werte der Phenothiazinderivate

Die K_{av} -Werte der Phenothiazinderivate wurden in Acetatpuffer (0,2 N) von pH 4,3 bestimmt und nach folgender Gleichung berechnet:

$$K_{av} = \frac{V_e - V_o}{V_t - V_o}$$

V_e = Elutionsvolumen, gemessen bis zum Wendepunkt der Elutionskurve

V_o = Volumen des freien, mobilen Lösungsmittels außerhalb der Gelkörner

V_t = Gesamtvolumen der Kolonne

Den Herstellern der Phenothiazinderivate danken wir für die Überlassung von Untersuchungssubstanzen.

Anschrift: Prof. Dr. K. Thoma, 6 Frankfurt am Main, Georg-Voigt-Str. 16

[Ph 657]

Horst Böhme und Karl-Heinrich Weisel

β-Substituierte Enamine, 8. Mitt.¹⁾

Anellierte Systeme aus 2-Amino-heterocyclen und Derivaten der α -Chlor-acetessigsäure

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/L.
(Eingegangen am 16. Januar 1976)

α -Chlor-acetessigester oder -anilid und Heterocyclen mit einer Aminogruppe in 2-Stellung zu einem Ringstickstoff wie 2-Amino-pyridin (1), 2-Amino-pyrimidin (6), 2-Amino-thiazol (8) oder 2-Amino-benzimidazol (10) kondensieren unter intermediärer Bildung von β -Chlor-enaminen zu anellierten heterocyclischen Systemen. Es entstehen unter Abspaltung von Chlorwasserstoff

1 7. Mitt.: H. Böhme und R. Braun, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 93 (1972).

die Imidazo-pyridine, -pyrimidine und -thiazole 4 und 12 bzw. 7 und 16 bzw. 9 und 13 oder unter Abspaltung von Äthanol Pyrido-pyrimidone 5 bzw. Pyrimido-benzimidazolone 11.

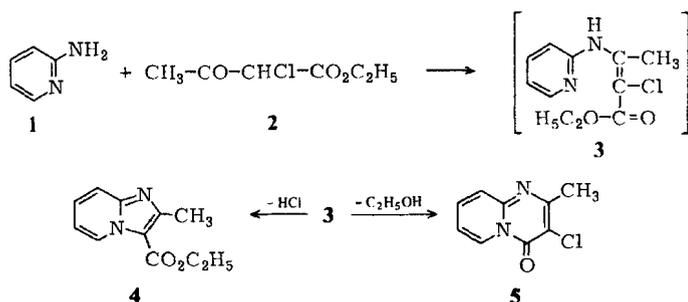
β -Substituted Enamines, VIII:¹⁾

Fused Ring Systems from 2-Aminoheterocycles and Derivatives of α -Chloroacetoacetic Acid

Condensation reactions of α -chloroacetoacetic ester or anilide with heterocycles having an amino function in α -position to the ring nitrogen, *e. g.* 2-aminopyridine (1), 2-aminopyrimidine (6), 2-aminothiazole (8), or 2-aminobenzimidazole (10), yield fused heterocyclic systems *via* β -chloro-enamines. Elimination of hydrogen chloride leads to the imidazo-pyridines, -pyrimidines and -thiazoles 4, 7, 9, 12, 13 and 16, whereas the pyridopyrimidones 5 and pyrimidobenzimidazolones 11 are obtained by elimination of ethanol.

Aus α -Chlor-acetessigester und primären aromatischen Aminen entstehen unter Wasserabspaltung 3-Arylamino-2-chlor-crotonsäureester²⁾, deren Halogenatome zu nucleophilen Austauschreaktionen neigen³⁾. Die analog durch Kondensation von α -Chlor-acetessigester und heteroaromatischen Verbindungen mit einer Aminogruppe in 2-Stellung zu erwartenden β -Chlor-enamine sollten geeignete Ausgangsmaterialien zur Gewinnung anellierter heterocyclischer Systeme sein.

Beim Erhitzen von 2-Amino-pyridin (1) und α -Chlor-acetessigester (2) erhält man bei unterschiedlicher Reaktionsführung unter Abspaltung von Chlorwasserstoff bzw. Äthanol das bereits beschriebene Imidazo-pyridin 4⁴⁾ bzw. das Pyrido-pyrimidon 5⁵⁾. Es gelang uns nicht, das als Primärprodukt vermutete β -Chlor-enamin 3 zu isolieren.



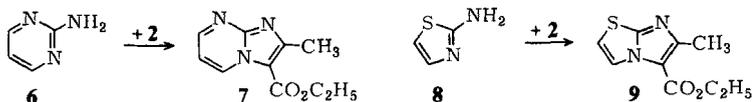
Aus 2-Amino-pyrimidin (6) oder aus 2-Amino-thiazol (8) erhielten wir beim Erhitzen unter Abspaltung von Chlorwasserstoff allein das Imidazo-pyrimidin 7 bzw. das Imidazo-thiazol 9 in jeweils bescheidener Ausbeute.

2 H. Böhme und R. Braun, Justus Liebigs Ann. Chem. 744, 20 (1971).

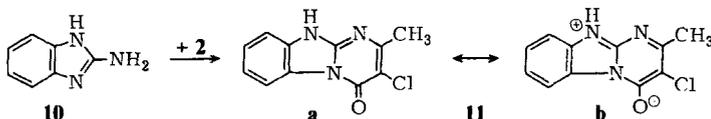
3 H. Böhme und R. Braun, Justus Liebigs Ann. Chem. 744, 27 (1971).

4 J.G. Lombardino, J. Org. Chem. 30, 2403 (1965).

5 M. Shur und S.S. Israelstam, J. Org. Chem. 33, 3015 (1968).



2-Amino-benzimidazol (**10**) und α -Chlor-acetessigester (**2**) lieferten hingegen beim Erhitzen in methanol. Lösung unter Abspaltung von Äthanol das Pyrimido-benzimidazol **11** in vorzüglicher Ausbeute. Bemerkenswert ist der hohe Schmelzpunkt der Substanz (342°) sowie ihre Schwerlöslichkeit in den meisten Lösungsmitteln abgesehen von Dimethylsulfoxid. Vermutlich kommt der zwitterionischen Grenzformel **11b** Bedeutung zu, worauf auch die für Aminalsalze charakteristische Absorption im Bereich von $2500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ hindeutet sowie die Carbonylbande bei relativ niedriger Frequenz (1684 cm^{-1}).

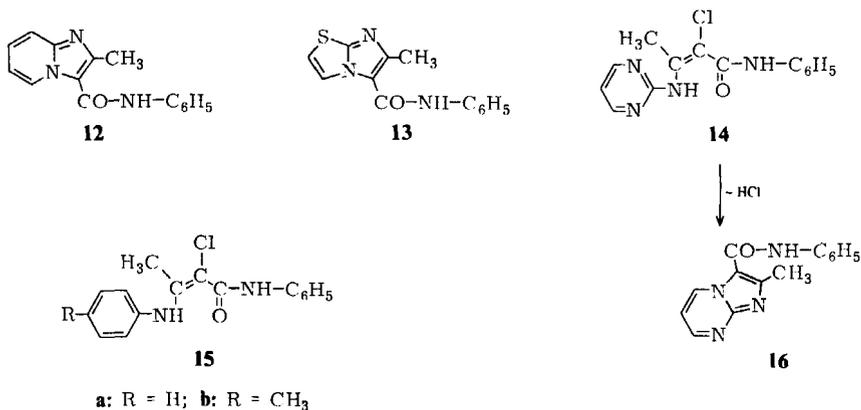


Anschließend führten wir analoge Umsetzungen von α -Chlor-acetessigsäureanilid mit 2-Amino-heterocyclen durch. Ausgehend von 2-Amino-pyridin (**1**) oder 2-Amino-thiazol (**8**) waren die primär zu erwartenden β -Chlor-enamine ebenfalls nicht zu isolieren. Es trat unter den Versuchsbedingungen Ringschluß ein und wir erhielten die Hydrochloride des Imidazo-pyridins **12** bzw. des Imidazo-thiazols **13**. Aus 2-Amino-pyrimidin (**6**) und α -Chlor-acetessigsäureanilid konnten wir hingegen durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider das β -Chlor-enamin **14** isolieren, das bei $120\text{--}130^\circ$ den Ring zum Hydrochlorid des Imidazo-pyrimidins **16** schloß.

Die beim letzten Beispiel geglückte Isolierung von **14** als Zwischenprodukt und die Tatsache, daß wir bei der Umsetzung von α -Chlor-acetessigester mit primären aromatischen Aminen stets die in erster Phase zu erwartenden β -Chlor-enamine isolieren konnten²⁾, waren schließlich die Anregung zur Nachprüfung einer älteren Angabe. Nach Bülow und King⁶⁾ führt die Umsetzung von α -Chlor-acetessigsäureanilid mit Ammoniak oder aliphatischen Aminen zu 3-Amino-2-chlor-crotonsäureaniliden, während beim Kochen mit Anilin in Äthanol. Lösung außerdem das Halogenatom nucleophil ausgetauscht und damit 2,3-Dianilino-crotonsäureanilid gebildet wird. Es gelang uns jedoch ohne Schwierigkeiten, durch Verreiben von Anilin und α -Chlor-acetessigsäureanilid in molaren Mengen und anschließendes kurzes Erhitzen auf 140° 3-Anilino-2-chlor-crotonsäureanilid (**15a**) in sehr guter Ausbeute zu isolieren. Die erhaltenen farblosen Kristalle wiesen im IR-Spektrum die Carbonylbande bei 1630 cm^{-1} auf, was auf den Anteil zwitterionischer Grenzformeln deutet, durch

6 C. Bülow und E. King, Justus Liebigs Ann. Chem. 439, 211 (1924).

den der Doppelbindungscharakter der Carbonylgruppe vermindert wird. Setzen wir α -Chlor-acetessigsäureanilid in analoger Weise mit *p*-Toluidin um, so wurde das ebenfalls kristalline β -Chlor-enamin **15b** isoliert.



3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin (**4**) und -pyrimidin (**7**) sowie 5-Äthoxycarbonyl-6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol (**9**) zeigten bei der Prüfung auf antiulcerogene Wirkung keinen protektiven Effekt auf Indomethazin-induzierte Magenschleimhautläsionen und keinen hemmenden Einfluß auf die Pentagastrin-induzierte Magensäuresekretion der Ratte. **4** und **7** erwiesen sich ferner als unwirksam bei der Untersuchung auf Beeinflussung der Hexobarbital-Narkose und der motorischen Aktivität, sowie auf analgetische und antiphlogistische Wirkung. Keinen Effekt zeigte **7** auch bei der Prüfung auf Bakteriotase und gegen Protozoen. Der hemmende Einfluß von **4** auf den Elektrokrampf war – auf die absolute Dosis bezogen – schwächer als der von Librium® als Vergleichssubstanz.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten, der Hoechst AG insbesondere auch für die Durchführung pharmakologischer Prüfungen.

Beschreibung der Versuche

3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-imidazo[2,1-a]pyridin (**4**)

16,5 g α -Chlor-acetessigsäureäthylester (**2**), 9,4 g 2-Aminopyridin (**1**) und 15 g Triäthylamin wurden in 100 ml absol. Benzol 7 h am Wasserabscheider erhitzt, wobei 1,1 ml Wasser (60 %) übergingen. Nach dem Abkühlen wurde ausgeschiedenes Triäthylammoniumchlorid abgetrennt und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Der hinterbleibende Rückstand wurde mit Petroläther extrahiert. Schmp. 69° (aus Petroläther), Ausb.: 9,5 g (46 %).

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204,2) Ber.: C 64,69 H 5,92 N 13,72; Gef.: C 64,50 H 5,99 N 13,92.

IR (KBr): 1678 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 0,20$ (2 t, C-5), 2,45 (2 t, C-8), 2,7, 3,2 (2 m, C-7 und C-6⁷), 5,61 (q, CH_2), 7,36 (s, CH_3), 8,60 (t, CH_3).

Perchlorat: Durch Versetzen einer äthanol. Lösung von 7 mit wäfr. Perchlorsäure. Schmp. 180° (aus Aceton), verpufft in der Flamme.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_6$ (304,7) Ber.: C 43,36 H 4,31 N 9,20; Gef.: C 43,37 H 4,27 N 9,08.

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung von 7. Schmp. 179° (aus Äthanol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (240,7) Ber.: C 54,89 H 5,44 Cl 14,73 N 11,63; Gef.: C 54,96 H 5,52 Cl 14,80 N 11,44.

Pikrat: Durch Versetzen von 7 in äthanol. Lösung mit gesätt. wäfr. Pikrinsäurelösung. Schmp. 171–172°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_9$ (433,3) Ber.: C 47,13 H 3,51 N 16,16; Gef.: C 47,35 H 3,68 N 16,36.

3-Chlor-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (5)

Man gewann diese Substanz neben 4, wenn der mit Petroläther extrahierte Rückstand in wenig Methanol gelöst im Kühlschrank aufbewahrt wurde. Die ausgefallenen Kristalle ließen sich bei 10^{-2} Torr sublimieren. Bessere Ausbeuten waren unter sauren Kondensationsbedingungen zu erreichen. Beim Erhitzen der Komponenten in Toluol unter Zusatz geringer Mengen p-Toluolsulfonsäure erhielt man 10 %, beim Erhitzen in Eisessig 30 %, in Polyphosphorsäure 59 % d. Th. Farblose Kristalle vom Schmp. 186°.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ (194,6) Ber.: C 55,54 H 3,63 Cl 18,22 N 14,39; Gef.: C 55,78 H 3,77 Cl 18,19 N 14,43.

IR (KBr): 1691 cm^{-1} (CO). – UV (Äthanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 248 (4,07), 346 nm (4,08). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0,8$ (d, C-6), 2,1–3,0 (m, C-7, C-8, C-9), 7,4 (s, CH_3).

3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin (7)

16,5 g 2 und 9,5 g 2-Amino-pyrimidin (6) wurden nach Zugabe von wenig p-Toluolsulfonsäure auf 130° erwärmt. Es entstand ein homogenes Gemisch, das sich bald trübte und dunkel färbte. Wenn beim Anlegen eines Wasserstrahlvak. kein 6 mehr in den Kühler sublimierte, wurde abgekühlt und mit Aceton extrahiert. Der nach dem Einengen hinterbleibende Rückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 106°, Ausb.: 5,1 g (25 %).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (205,2) Ber.: C 58,53 H 5,40 N 20,48; Gef.: C 58,69 H 5,12 N 20,56.

IR (KBr): 1692 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0,40$, 1,30, 2,87 (3 m, 3-Pyrimidin-H), 5,52 (q, CH_2), 7,21 (s, CH_3), 8,54 (t, CH_3).

5-Äthoxycarbonyl-6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol (9)

16,5 g 2 und 10,0 g 2-Amino-thiazol (8) wurden auf 110–130° erhitzt, wobei ein homogenes Gemisch entstand, das sich bald dunkel färbte. Nach 30 Min. ließ man erkalten und extrahierte mit Cyclohexan, wobei 3,5 g (17 %) farblosere Kristalle vom Schmp. 105° (aus Petroläther) erhalten wurden.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (210,3) Ber.: C 51,41 H 4,79 N 13,32 S 15,25; Gef.: C 51,24 H 4,92 N 13,10 S 15,35.

7 Vgl. W.W. Paudler und H.L. Blewitt, *Tetrahedron* 21, 353 (1965).

IR (KBr): 1692 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 1,90$ (d, =CH), $3,12$ (d, =CH), $5,63$ (q, CH_2), $7,45$ (s, CH_3), $8,62$ (t, CH_3).

3-Chlor-2-methyl-4H-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-on (11)

8,2 g **2** und 6,7 g 2-Amino-benzimidazol (**10**) wurden in 150 ml Methanol 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Einengen hinterbleibende Rückstand wurde mit wenig kaltem Äthanol und anschließend mit Petroläther gewaschen, sowie bei 10^{-2} Torr sublimiert. Schmp. 342° , Ausb.: 10,3 g (88 %).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ (233,7) Ber.: C 56,55 H 3,45 Cl 15,17 N 17,98; Gef.: C 56,79 H 3,67 Cl 14,86 N 17,78.

2-Methyl-3-phenylcarbamoyl-imidazo[1,2-a]pyridin (12)

6,3 g α -Chlor-acetessigsäureanilid und 2,8 g **1** wurden miteinander verrieben und unter Rühren auf 140° erhitzt. Man erhielt das Hydrochlorid von **12** als braunes Rohprodukt, das zerkleinert und zur Reinigung durch mehrmaliges Verreiben mit Äther sowie Aceton gewaschen. Nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol und Sublimation bei 10^{-2} Torr farblose Kristalle vom Schmp. 270° , Ausb.: 6,0 g (69 %).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ (287,8) Ber.: C 62,61 H 4,90 Cl 12,32 N 14,60; Gef.: C 62,60 H 4,85 Cl 12,35 N 14,60.

Löste man das Hydrochlorid in warmem Wasser, versetzte mit Kalilauge bis zur basischen Reaktion und extrahierte mit Äther, so erhielt man **12** als farbloses, feinkristallines Pulver vom Schmp. $140\text{--}142^\circ$ (aus Äther).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (251,3) Ber.: C 71,69 H 5,22 N 16,72; Gef.: C 71,96 H 5,11 N 16,77.

IR (KBr): $3220\text{--}2500$ (NH), 1674 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0,7$ (m, C-5), $2,08$ (bs, NH), $2,4\text{--}3,2$ (m, C-6, C-7, C-8, 5 arom. H), $7,30$ (s, CH_3).

6-Methyl-5-phenylcarbamoyl-imidazo[2,1-b]thiazol (13)

Darstellung analog **12**. Schmp. 146° (aus Äthanol), Ausb.: 48 %.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ (257,3) Ber.: C 60,68 H 4,31 N 16,33 S 12,46; Gef.: C 60,56 H 4,32 N 16,47 S 12,35.

IR (KBr): 1650 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1,79$ (d, =CH), $2,3\text{--}3,0$ (m, 5 arom. H, NH), $3,17$ (d, =CH), $7,24$ (s, CH_3).

Hydrochlorid: Schmp. 210° (aus verd. Äthanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$ (293,8) Ber.: C 53,15 H 4,11 Cl 12,07 N 14,30 S 10,92; Gef.: C 52,86 H 3,93 Cl 12,06 N 14,15 S 11,03.

1-Chlor-2-(2-pyrimidyl-amino)-propen-(1)-carbonsäureanilid (14)

10,6 g α -Chlor-acetessigsäureanilid und 4,8 g 2-Amino-pyrimidin (**10**) wurden in 50 ml Toluol 90 min am Wasserabscheider erhitzt. Man goß die heiße Lösung vom abgeschiedenen Öl ab und engte sie ein, wobei ein gelber, fester Rückstand hinterblieb, der durch Abdrücken auf Ton vom anhaftenden Öl befreit und anschließend bei $80^\circ/10^{-2}$ Torr sublimiert wurde. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äthanol und wenig Aceton gelbliche Kristalle vom Schmp. 132° , Ausb.: 2,0 g (14 %).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$ (288,7) Ber.: C 58,24 H 4,54 Cl 12,28 N 19,40; Gef.: C 58,19 H 4,41 Cl 11,83 N 19,68.

IR (KBr): 3414 (NH), 1620 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = -2,5$ (bs, NH), 1,55 (d, 2-Pyrimidin-H), 1,7 (bs, NH), 2,3–2,8 (m, 5 arom. H), 3,2 (t, 1-Pyrimidin-H), 7,23 (s, CH_3).

2-Methyl-3-phenylcarbamoyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin (16)

Erhitzte man **14** auf 120–130° und behandelte das entstandene Hydrochlorid von **16** mit überschüss. Lauge, so erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 169° aus Äthanol.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (252,3) Ber.: C 66,65 H 4,79 N 22,21; Gef.: C 66,67 H 4,76 N 22,26.

IR (KBr): 1674 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0,5$ (bs, NH), 1,50, 1,80 (dd, 2-Pyrimidin-H), 2,1–3,0 (m, 5 arom. H), 3,10 (dd, 1 Pyrimidin-H), 7,20 (s, CH_3).

1-Chlor-2-anilino-propen-(1)-carbonsäure-anilid (15a)

2,1 g Chloracetessigsäureanilid und 0,9 g Anilin wurden gut miteinander verrieben und anschließend unter Rühren auf 140° erhitzt, bis sich das Gemisch hellbraun verfärbte. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther gewaschen und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 91° (Ausb.: 2,5 g (87 %)).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (286,8) Ber.: C 67,02 H 5,27 Cl 12,36 N 9,76; Gef.: C 67,21 H 5,29 Cl 12,63 N 9,73.

IR (KBr): 1630 cm^{-1} (CO).

1-Chlor-2-p-toluidino-propen-(1)-carbonsäure-anilid (15b)

Ausgehend von 4-Toluidin analog **15a** dargestellt. Schmp. 118° (aus verd. Äthanol), Ausb.: 50 %.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (300,8) Ber.: C 67,88 H 5,69 Cl 11,78 N 9,31; Gef.: C 67,89 H 5,40 Cl 11,85 N 9,32.

IR (KBr): 1630 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = -1,3$ (bs, NH), 2,0 (bs, NH), 2,4–3,3 (m, 9 arom. H), 7,70 (s, CH_3), 7,90 (s, CH_3).