

E. Lebenstedt[†] und W. Schunack

Imidazo[4,5-f]chinoline und 5-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol

6. Mitt. über Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga¹⁾

Neben der Stoffklasse der Imidazo[4,5-h]isochinoline¹⁾ stellen auch Imidazo[4,5-f]-chinolin (**3a**), sowie dessen partiell reduzierte Derivate 6,7,8,9-Tetrahydroimidazo[4,5-f]chinolin (**3b**) und 4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydroimidazo[4,5-f]chinolin (**3c**) als auch das analoge 5-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**2b**) Histaminanaloga mit fixierter Aminoäthyl-Seitenkette dar, die für die Klärung der Konformation des „aktiven“ Histamins von Bedeutung ist.

Das für die Synthese der genannten Substanzen geeignete 5-Amino-benzimidazol (**2a**) ist aus 4-Nitro-1,2-phenylendiamin durch Kondensation mit Ameisensäure²⁾ und Reduktion des 5-Nitrobenzimidazols (**1**) mit Zinn/Salzsäure³⁾ gut zugänglich. Die Hydrierung von **2a** mit Rhodium 5 % auf Aktivkohle in stark salzsaurer Lösung verläuft unter Normalbedingungen extrem langsam aber mit guter Ausbeute zu **2b**.

3a, das auch aus 5,6-Diamino-chinolin⁴⁾ durch Kondensation mit Ameisensäure oder Formaldehyd/Kupfer (II)-acetat⁵⁾ und aus 5-Amino-6-nitro-chinolin durch reduzierende Cyclisierung mit SnCl₂/HCl und Ameisensäure⁶⁾ dargestellt werden kann, konnte in Anlehnung an die Untersuchungen von K. Fries et al.⁷⁾ durch Chinolin-Ringschluß nach Skraup aus **2a** in guter Ausbeute direkt erhalten werden. Die Hydrierung von **3a** mit Rhodium 5 % auf Aktivkohle führt unter Normalbedingungen zu **3b** und erst bei hohem Wasserstoffdruck von über 100 at zu **3c**.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der beschriebenen Histaminanaloga wird an anderer Stelle berichtet.

[†] Teilergebnisse der Dissertation E. Lebenstedt.

1 5. Mitt.: E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharmaz. (im Druck) (Ph 467).

2 E.C. Fisher und M.M. Joullié, J. org. Chemistry 23, 1944 (1958).

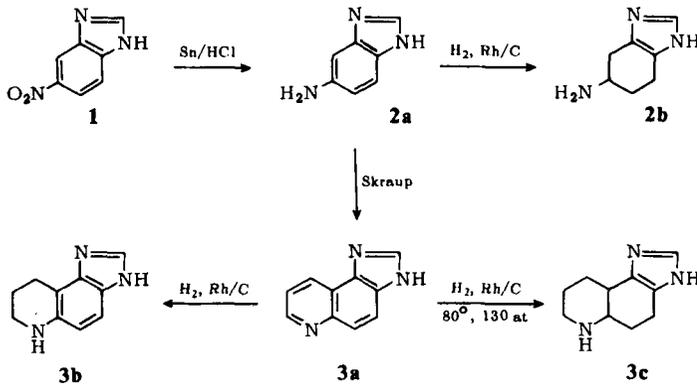
3 M. Stäubli, Helv. chim. Acta 32, 135 (1949).

4 H. Kaufmann und O. Zeller, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 1626 (1917).

5 R. Weidenhagen und U. Weeden, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2347 (1938).

6 R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. 559, 101 (1948).

7 K. Fries, E. Modrow, B. Racke und K. Weber, Liebigs Ann. Chem. 454, 191 (1927).



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Org.-chem. Institutes der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

5-Amino-benzimidazol³⁾ (2a)

Darstellung nach³⁾. Abweichend davon wurde $2a \cdot 2\text{HCl}$ durch Entzinnen des Zinnchlorid-doppelsalzes mit H_2S in heißem Wasser, Einengen des Filtrates i. Vak., Reinigung mittels Aktivkohle und Kristallisation aus 90 proz. Äthanol erhalten. Schmp. von $2a \cdot 2\text{HCl}$ Zers. oberhalb 300° ³⁾ oberhalb 300°). Ausb.: 75 % d. Th.

5-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (2b)

2,1 g (0,01 mol) $2a \cdot 2\text{HCl}$ wurden in 20 ml 3 N HCl mit 1 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle unter Normalbedingungen hydriert, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Farblose Nadeln aus Äthanol/Äther. Schmp. von $2b \cdot 2\text{HCl}$ 294–295° (Zers.). Ausb.: 90 % d. Th.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$ (210.1) Ber.: C 40,02, H 6,24, N 20,00; Gef.: C 40,12, H 6,14, N 20,12.

Imidazo[4,5-f]chinolin (3a)

20,6 g (0,1 mol) $2a \cdot 2\text{HCl}$, 10,2 g $1^{2)}$, 30 g wasserfreies Glycerin und 30 g konz. H_2SO_4 wurden langsam bis zum Eintreten der Reaktion erhitzt und 1,5 h bei $150\text{--}155^\circ$ gehalten. Die mit 500 ml Wasser versetzte Mischung wurde nach 24stdg. Stehen filtriert und mit Natriumcarbonat neutralisiert. Man goß von braunen Verunreinigungen ab, engte i. Vak. zur Trockne ein und extrahierte den Rückstand mehrmals mit heißem Aceton. Nach Entfernen des Acetons wurde zuerst aus Wasser, anschließend aus Benzol kristallisiert. Schmp. 78° (Wasser)⁶⁾ 78° und 214° (Benzol)⁶⁾ 214°). Schmp. von $3a \cdot 2\text{HCl}$ 284–286° (Zers.) (Äthanol/Äther)⁵⁾ $282\text{--}284^\circ$) Ausb.: 47 % d. Th.

$C_{10}H_7N_3$ (169,2) Ber.: C 70,99, H 4,17, N 24,84; Gef.: C 70,85, H 4,01, N 24,96. $C_{10}H_7N_3 \cdot 2HCl$ (242,1); Ber.: C 49,61, H 3,75, N 17,36; Gef.: C 49,70, H 3,74, N 17,23. 3a war in allen Kriterien mit der nach⁶⁾ dargestellten Substanz identisch.

6,7,8,9-Tetrahydro-imidazo[4,5-f]chinolin (3b)

1,7 g (0,01 mol) 3a wurden in 20 ml 2 N HCl mit 1 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle unter Normalbedingungen hydriert. Das i. Vak. zur Trockne eingeengte Filtrat wurde aus Methanol/Äther kristallisiert. Schmp. von $3b \cdot 2HCl$ 274–278° (Zers.) Ausb.: 85 % d. Th. $C_{10}H_{11}N_3 \cdot 2HCl$ (246,1) Ber.: C 48,80, H 5,32, N 17,07; Gef.: C 48,86, H 5,33, N 16,86.

4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-imidazo[4,5-f]chinolin (3c)

1,7 g (0,01 mol) 3a wurden in 20 ml 2 N HCl mit 2 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle 72 h bei 180° und 130 at hydriert. Das i. Vak. zur Trockne eingeengte Filtrat wurde aus Äthanol/Äther kristallisiert. Schmp. von $3c \cdot 2HCl$ oberhalb 300° (Zers.). Ausb.: 76 % d. Th. Schmp. von $3c \cdot 2Pikrinsäure$ 176–186°.

$C_{10}H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (635,5) Ber.: C 41,58, H 3,33, N 19,84; Gef.: C 41,32, H 3,58, N 19,51.

(Eingegangen am 16. August 1974).

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, Fachbereich Pharmazie, 65 Mainz, Saarstr. 21 [K-Ph 21]

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1974. – Printed in Germany
 Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. J. Knabe, 6600 Saarbrücken, Fachbereich 14 der Universität des Saarlandes. Fachrichtung 424 – Pharmazeutische Chemie; für den Anzeigenteil: H. Both, D-6940 Weinheim – Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer: Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), D-6940 Weinheim, Postfach 1260/1280 – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die photomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommen vom 14.6.1958 und 1.1.1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.
 Satz: Hans Richarz, Sankt Augustin