

9. *N*-*tert*-Butyl-benzoyloxyamin (13B) gewann man aus dem nach unserem Standardverfahren⁹⁾ hergestellten 13B-HCl in wäßriger Lösung mit Natriumcarbonat und Ausschütteln mit Äther.
Sdp._{0,2} 71°; n_D^{20} 1,5071; IR (Film) 1724 cm⁻¹ (C=O)

C₁₁H₁₅NO₂ (193,3) Ber.: C 68,37 H 7,82 N 7,25
Gef.: C 68,08 H 7,51 N 7,05

9 G. Zinner, Arch. Pharmaz. 296, 57 (1963).

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, D-33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 288]

W. Schunack

Ester des 4-Hydroxymethyl-imidazols und der 4-Imidazolessigsäure

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

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 23. Februar 1973).

Als potentiell histaminartig wirksame Substanzen wurden Ester des 4-Hydroxymethyl-imidazols und der 4-Imidazolessigsäure dargestellt und am isolierten Ileum des Meerschweinchens und anderen Testobjekten untersucht.

Esters of 4-Hydroxymethylimidazole and 4-Imidazoleacetic Acid

As substances with possible histamine-like activity esters of 4-hydroxymethylimidazole and 4-imidazoleacetic acid were prepared and tested on isolated guinea-pig ileum and other objects.

Im Rahmen der Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga stellte sich die Frage, ob die protonisierte Aminogruppe der Histaminseitenkette für eine histaminartige Wirkung essentiell ist. Aus diesem Grund wurden Substanzen dargestellt und untersucht, die anstelle der Aminstruktur andere funktionelle Gruppen im Molekül enthalten.

Ausgangsverbindung für die Synthese der 4-Acyloxymethyl-imidazole stellt das 4-Hydroxymethyl-imidazol (4) dar, das u. a.^{2,3)} nach Weidenhagen und Herr-

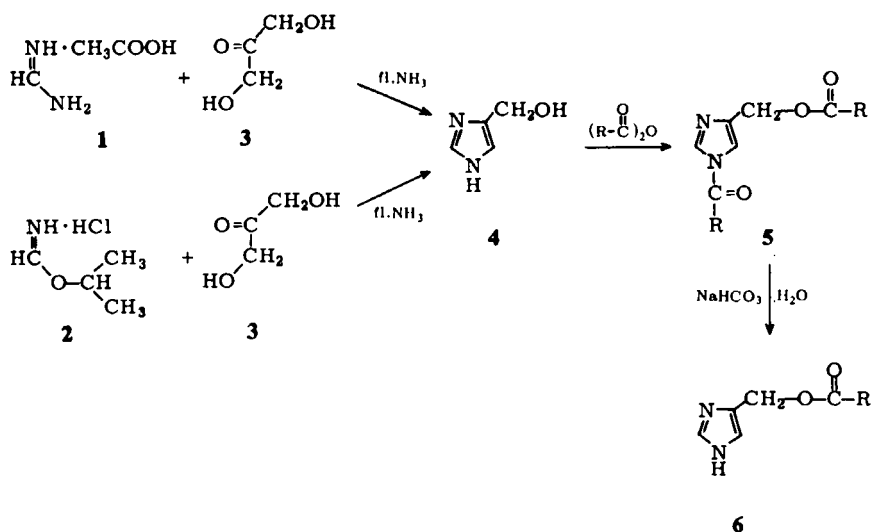
1 1. Mitt.: W. Schunack, Arch. Pharmaz. 306, 934 (1973).

2 F. Pyman, J. chem. Soc. (London) 99, 673 (1911).

3 K. Koesser und M. Hanke, J. Amer. chem. Soc. 40, 1721 (1918).

mann⁴⁾ in der Variation von Totter und Darby⁵⁾ durch Kochen von Fructose mit Formaldehyd und wäßrigem Ammoniak in Gegenwart von basischen Kupfer(II)-Salzen dargestellt werden kann. Dabei fällt 4 als Kupfer(I)-Salz an, aus dem es mit Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzt werden muß. Zur Isolierung ist eine Fällung als Pikrat erforderlich.

Wie wir kürzlich berichteten⁶⁾, sind Imidazol-4-alkohole aus Iminoestern und α -Hydroxyketonen bei Reaktion in flüssigem Ammoniak unter Druck in guten Ausbeuten zugänglich. So kann 4 aus Formamidinacetat (1) oder Formiminoisopropylester-hydrochlorid (2)⁶⁾ und 1,3-Dihydroxyaceton (3) dargestellt werden.



Als einziger Ester von 4 ist 4-Acetoxyethylimidazol (6a) bekannt^{7,8)}, das nach Bruce und Fife⁸⁾ eine Hydrolysegeschwindigkeit besitzt, die über 100 mal größer ist, als für einen aliphatischen Ester erwartet. Wegen dieser Labilität ist es für die Synthese unzersetzten Esters wichtig, daß nach Acetylierung und Hydrolyse des N-Acetyl-Restes mit gekühlter Natriumhydrogencarbonatlösung bei niedriger Badtemperatur – ohne vorheriges Ansäuern – zur Trockne eingeeengt wird. Die extrahierte Esterbase läßt sich nur durch Titration mit alkoholischer Salzsäure unzerlegt in das Hydrochlorid überführen. Die so dargestellte Substanz schmolz 10° über dem Literaturwert⁸⁾. 6b und 6c wurden analog dargestellt.

4 R. Weidenhagen und R. Herrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1953 (1935).

5 J. Totter und W. Darby, Org. Syntheses 24, 64 (1944).

6 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 306, 347 (1973).

7 F. Schneider, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 338, 131 (1964).

8 Th. Bruce und Th. Fife, J. Amer. chem. Soc. 83, 1124 (1961).

Die 4-Imidazolessigsäureester (7), von denen 7b zuvor von Pyman⁹⁾ dargestellt wurde und 7a als potentieller Histaminmetabolit bei Tham und Holmstedt¹⁰⁾ sowie bei Lutkon et al.¹¹⁾ erwähnt wird, sind aus 4-Imidazolessigsäure durch Veresterung mit Alkohol/HCl-Gas leicht zugänglich. 4-Brommethyl-imidazol wurde aus 4 durch Umsetzung mit Thionylbromid bei 0° dargestellt.

Die synthetisierten Substanzen wurden zunächst am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens auf ihre spastische bzw. spasmolytische Wirksamkeit untersucht.

Methodik

Vergl.¹⁾ Zur Bestimmung der relativen „intrinsic activity“ (α^E) cholinerg wirksamer Substanzen diente Carbachol (Doryl[®]) als Bezugssubstanz. Als Antagonist kam Scopolaminbutylbromid (Buscopan[®]) zur Anwendung.

Substanzen ohne Wirkaktivität wurden am mit Histamin stimulierten Ileum auf ihre antagonistische Wirksamkeit untersucht. Im Falle von kompetitiven Antagonisten, die eine Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurven nach rechts bewirken, wurde der pA_2 -Wert^{12,13)}, im Falle von nicht-kompetitiven Antagonisten, die eine Depression der Dosis-Wirkungs-Kurven verursachen, der pD'_2 -Wert^{14,15)} bestimmt.

Pharmakologische Ergebnisse

Tabelle 1: Cholinerge und antihistaminische Wirksamkeit, gemessen am isolierten Ileum des Meerschweinchens

		Acetylcholin-rezeptor		Histamin-rezeptor		
		α^E	pD_2	α^E	pA_2	pD'_2
6 a	-CH ₂ -O-CO-CH ₃	1	3,0	0		
6 b	-CH ₂ -O-CO-C ₂ H ₅	0		0	4,1	< 3
6 c	-CH ₂ -O-CO-C ₃ H ₇	0		0	4,1	< 3
7 a	-CH ₂ -CO-O-CH ₃	1	3,5	0		
7 b	-CH ₂ -CO-O-C ₂ H ₅	1	3,4	0		
7 c	-CH ₂ -CO-O-C ₃ H ₇	0		0	3,3	< 3
4	-CH ₂ OH	0		0		
8	-CH ₂ Br	0		0	3,2	
	Carbachol	1	7,8	0		
	Histamin	0		1		

9 F. Pyman, J. chem. Soc. (London) 99, 681 (1911).

10 R. Tham und B. Holmstedt, J. Chromatogr. 19, 286 (1965).

11 A. Lukton, D. Blackman und D. Koshland, Biochim. biophysica Acta 85, 510 (1964).

12 H. Schild, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 2, 189 (1947).

13 H. Schild, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 4, 277 (1949).

14 E. Ariens und J. van Rossum, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 110, 275 (1957).

15 H. Schild, Pharmacol. Rev. 9, 242 (1957).

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, besitzt **4** keine agonistischen Eigenschaften. Auch der Austausch der Hydroxylgruppe gegen Brom führte zu keiner Wirkungsverschiebung.

In der Gruppe der Ester von **4** erwies sich das Acetat (**6a**) als ein Parasympathomimeticum mit voller intrinsic activity bei sehr schwacher Affinität zum Acetylcholinrezeptor. Die homologen Ester **6b** und **6c** zeigten keine agonistischen Effekte. Sie stellen kompetitive Histaminantagonisten mit schwacher nicht-kompetitiver Komponente dar.

Die inversen Ester (**7**) verhalten sich ganz analog, nur besitzen hier der Methyl- und der Äthylester (**7a + 7b**) volle i. a., daß es sich bei den Estern um cholinerg wirksame Verbindungen handelt, konnte durch die leichte Antagonisierbarkeit der Effekte mit Scopolaminbutylbromid bewiesen werden.

Die Agonisten **6a**, **7a** und **7b** wirkten zudem am unvorbehandelten Vorhof des Meerschweinchens negativ inotrop sowie an der narkotisierten Ratte schwach blutdrucksenkend. Alle Effekte konnten durch Atropin leicht antagonisiert werden. Die Magensaftsekretion der narkotisierten Ratte wurde nur gering stimuliert. Auch hier wirkte Atropin antagonistisch.

Die Befunde zeigen, daß der Ersatz der primären Aminogruppe des Histamins durch Estergruppierungen einen Wirkungsumschwung aus der Stoffklasse der Histaminomimetica in die Klasse der Parasympathomimetica verursacht.

Meiner Mitarbeiterin, Fräulein Edda Sody, bin ich für die Mithilfe bei der Durchführung und Auswertung der Experimente zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

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

4-Hydroxymethyl-imidazol (4)

0,055 Mol Formamidinacetat und 0,055 Mol 1,3-Dihydroxyaceton wurden gemischt, schnell in 50 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Rührautoklav 4 Std. bei 60° erwärmt. Nach Verdampfen des Ammoniaks blieben ein hellgelbes Öl und Kristalle zurück, woraus **4** durch mehrmalige Extraktion mit Aceton isoliert wurde. Abdampfen des Lösungsmittels, Aufnahme des Rückstandes in wenig Methanol, Filtration über Aktivkohle und erneutes Eindampfen, wobei die Base auskristallisierte. Sie wurde durch absol. äthanol. HCl in das Hydrochlorid überführt. Ausb.: 42 % d. Th. Schmp. von $4 \cdot \text{HCl}$ 107° (⁵) 107 – 109° (aus Isopropanol/Äther).

4-Acetoxymethyl-imidazol (6a)

0,031 Mol **4** wurden mit 60 ml Acetanhydrid versetzt und im Luftbad 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Anhydrids im Feinvak. bei möglichst niedri-

ger Badtemperatur kühlte man den hellbraunen Rückstand auf 0° und versetzte ihn mit einer Lösung von 0,061 Mol Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser. Als nach 40 Min. keine Reaktion mehr zu erkennen war, wurde die Lösung bei niedriger Badtemp. erneut i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit absol. Aceton extrahiert, das nach Filtration i. Vak. abgedampft wurde. Dabei blieben 3,9 g der hellbraunen Base von 6a zurück, die zur Überführung in das Hydrochlorid mit alkoholischer Salzsäure (20 ml konz. HCl + 80 ml Äthanol) gegen TASHIRO-Reagens titriert wurde. Beim sofortigen Eindampfen i. Vak. zur Trockne blieb ein öliges Rückstand, der beim Erkalten schnell kristallisierte. Ausb.: 56 % d. Th. Schmp. von 6a · HCl 148,5° (aus Äthanol/Äther) ⁽⁸⁾ 137,5 – 139°).

$C_6H_8N_2O_2 \cdot HCl$ (176,6)	Ber.: C 40,80	H 5,14	N 15,86
	Gef.: C 40,86	H 5,17	N 15,72

4-Propionyloxymethyl-imidazol (6b)

Analog 6a, wobei mit Propionsäureanhydrid 2 Std. auf 140° erhitzt wurde. Da sich der Rückstand nach Beseitigung des überschüssigen Anhydrids in der vorgekühlten Natriumhydrogencarbonatlösung nicht löste, wurde dieser soviel Äthanol von 0° zugesetzt, bis Lösung eingetreten war, worauf man 4 Std. bei 0° stehen ließ. Der braune Acetonextrakt kristallisierte beim Erkalten schnell durch. Extraktion mit Äther und Kristallisation des Rückstandes der Ätherextraktion aus Benzol. Ausb.: 43 % d. Th. Schmp. 82 – 83°.

$C_7H_{10}N_2O_2$ (154,2)	Ber.: C 54,53	H 6,54	N 18,17
	Gef.: C 54,34	H 6,54	N 18,11

4-Butyryloxymethyl-imidazol (6c)

2,6 g 4 wurden mit 50 ml Buttersäureanhydrid versetzt und 5 Std. auf 110° erwärmt. Überschüssiges Anhydrid destillierte man im Feinvak. ab, während verbleibende Reste durch Extraktion mit wenig Petroläther entfernt wurden. Aus dem Rückstand wurde der Ester mit viel kaltem Petroläther herausgelöst. Beim Einengen blieb 6c als gelber Rückstand in halbfester Form zurück. Ausb.: 92 % d. Th.

Zur Charakterisierung der Substanz wurde das Maleinat durch Eintropfen der ätherischen Lösung des Esters in eine überschüssige Menge ätherischer Maleinsäurelösung dargestellt. Schmp. von 6c · Maleinsäure 86 – 87° (aus Aceton/Äther).

$C_8H_{12}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (284,3)	Ber.: C 50,70	H 5,67	N 9,86
	Gef.: C 50,89	H 5,87	N 10,13

4-Imidazolessigsäuremethylester (7a)

4 g 4-Imidazolessigsäure wurden mit 60 ml absol. Methanol 4 Std. unter Einleiten von HCl gekocht. Beim Einengen verblieb ein Rückstand, der beim Kühlen und Trocknen im Feinvak. kristallisierte. Extraktion mit viel absol. Aceton und Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank. Ausb.: 50 % d. Th. Schmp. von 7a · HCl 124 – 125° (aus absol. Aceton).

$C_6H_8N_2O_2 \cdot HCl$ (176,6)	Ber.: C 40,80	H 5,14	N 15,86
	Gef.: C 41,09	H 5,30	N 16,02

4-Imidazolessigsäureäthylester (7b)

Analog 7a mit absol. Äthanol. Schmp. von 7b · HCl 116 – 117° (aus absol. Aceton)⁹⁾ 115 – 117°).

4-Imidazolessigsäurepropylester (7c)

Analog 7a mit absol. Propanol. Ausb.: 40 % d. Th. Schmp. von $7c \cdot HCl$ 82 – 83° (aus Essigsäureäthylester/Aceton).

$C_8H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ (204,7)	Ber.: C 46,95	H 6,40	N 13,69
	Gef.: C 47,24	H 6,31	N 13,80

4-Brommethyl-imidazol (8)

1,7 g 4 wurden in 17 ml Thionylbromid von 0° eingetragen. Die gelbgefärbte Lösung brachte man langsam auf Raumtemperatur und destillierte das überschüssige Thionylbromid nach 45 Min. i. Vak. ab. Der Rückstand erstarrte beim Kühlen. Ausb.: 48 % d. Th. Schmp. von $8 \cdot HBr$ 167,5° (aus Acetonitril).

$C_4H_5BrN_2 \cdot HBr$ (241,9)	Ber.: C 19,86	H 2,50	Br 66,06
	Gef.: C 20,34	H 2,28	Br 66,03

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 289]

H. Möhrle*) und U. Scharf

Tetrahydro-s-triaziniumsalze*)**1. Mitt. über Hydro-s-triazine**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 24. Februar 1973)

Die Umsetzung von Alkyljodiden oder -bromiden mit Hexahydro-s-triazinen führt in der Wärme zu cyclischen Amidiniumsalzen, deren Struktur durch spektrale Daten bewiesen wird. Die Darstellung der Amidiniumverbindungen aus den Hexahydro-s-triazinen kann auch durch Quecksilber (II)-AeDTA-Dehydrierung oder durch Hydrid-Abstraktion mit Triphenylcarbonium-Salzen erfolgen.

Tetrahydro-s-triazinium Salts

The reaction of alkyl iodides or bromides with hexahydro-s-triazines gives at elevated temperature cyclic amidinium salts, the structures of which were secured by spectral data. The preparation of the amidinium compounds from the hexahydro-s-triazines is also possible by mercuric-EDTA-dehydrogenation or by hydride abstraction with triphenylcarbonium salts.

*) Herrn Professor Dr. G. Schenck zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.